

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1940-1941 — N° 12

**Sur l'anaphylaxie majeure
au lait
chez le nourrisson
(Etude critique)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 22 Novembre 1940.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Suzanne MATHIEU

Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômée d'Hygiène et de Microbiologie

Née le 19 Février 1916, à DIJON (Côte-d'Or)



LYON

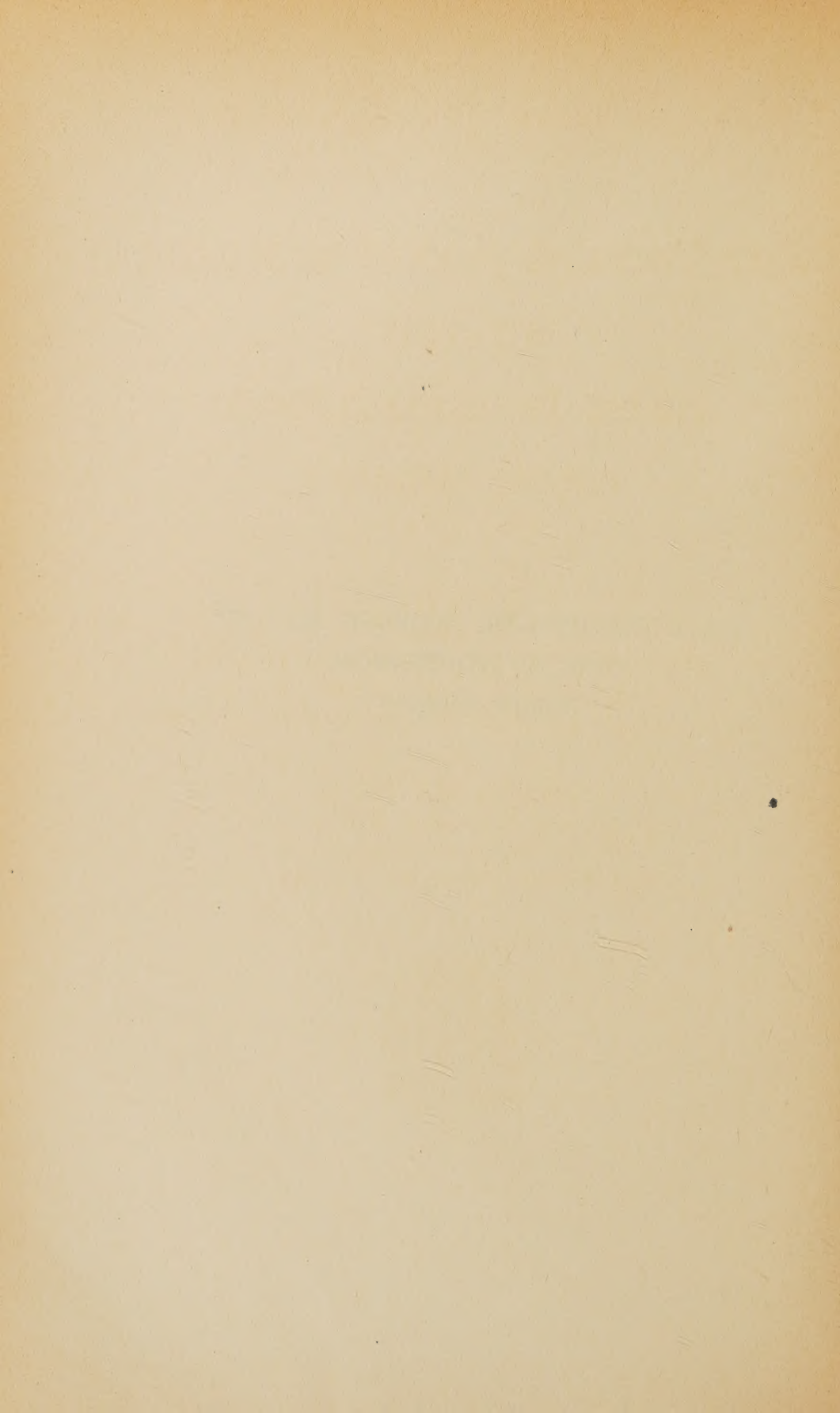
BOSC Frères M. & L. RIOU

— IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1940

SUR L'ANAPHYLAXIE MAJEURE AU LAIT
CHEZ LE NOURRISSON
(Etude critique)



**Sur l'anaphylaxie majeure
au lait
chez le nourrisson
(Etude critique)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 22 Novembre 1940

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Suzanne MATHIEU

Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômée d'Hygiène et de Microbiologie

Née le 19 Février 1916, à DIJON (Côte-d'Or)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1940

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS	HUGOUNENQ	PIC	CONDAMIN	PAVIOT
NICOLAS	VILLARD	NOVÉ-JOSSERAND	TIXIER	COLLET
		BÉRARD	COURMONT	GUIART
			PIERY	GAYET
				CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales.....	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	LEBECHE En mission
Clinique dermatologique et syphilligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	X...
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	X...
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique.....	CORDIER.
Chirurgie opératoire.....	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J.-F. MARTIN.
Médecine légale.....	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	X..

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBRON	PIGEAUD	LEVRAIT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SÉDAILLAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. MOURIQUAND, président, ÉPARVIER, assesseur.
SÉDAILLAN et JOSSERAND,

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUANT
Professeur de Clinique Médicale Infantile

Qu'il soit assuré de notre vive
et sincère reconnaissance pour le
grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de cette
thèse.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR PEHU

Médecin des Hôpitaux

Il a accepté de nous confier ce travail et n'a pas cessé de nous guider de ses conseils. Nous le remercions de la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée. Nous le prions de croire à nos sentiments de dévouement et de profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BARJON
Médecin Honoraire des Hôpitaux

Nous avons eu le privilège d'être son interne pendant près d'un an et nous avons vivement apprécié la clarté et la simplicité de son enseignement. Nous ne saurions assez le remercier de sa grande bonté à notre égard et surtout du prodigieux exemple de charité et de dévouement aux malades qu'il nous a donné.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère attachement et l'hommage de notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTOYE

Médecin des Hôpitaux

Dans l'atmosphère si sereine et si cordiale de son service, son enseignement ne s'est pas limité à la science médicale ; par sa parole et par son exemple, il a su nous révéler aussi en quoi consiste l'art du médecin.

Au Maître bienveillant qu'il fut pour nous, nous tenons à apporter l'assurance de notre très respectueuse affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ EPARVIER
Accoucheur des Hôpitaux

La guerre vint mettre un fin brutale au semestre si agréable que nous avions commencé dans son service. Nous regrettons d'avoir été trop tôt privée de son enseignement.

Au Maître affectueux qu'il a toujours été pour nous, nous voulons affirmer ici notre reconnaissance émue et notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOSSERAND
Médecin des Hôpitaux

Après avoir été son externe puis son interne, nous sommes heureuse de pouvoir le compter parmi nos juges. Qu'il soit assuré de notre vive admiration et de notre sincère dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMINET
Chirurgiens des Hôpitaux

Ayant eu, au début de nos études médicales, l'occasion de remplacer un de ses externes, nous avons gardé le désir de retourner dans son service. Les circonstances ne nous ont pas permis d'être son interne aussi longtemps que nous l'aurions désiré. Nous avons cependant beaucoup appris sous sa direction. Nous le remercions de son extrême amabilité à notre égard et nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance respectueuse.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POLLOSSON

MONSIEUR LE DOCTEUR L. NOVE-JOSSERAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOSSERAND

MONSIEUR LE DOCTEUR BERTOYE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ EPARVIER

Internat provisoire :

MONSIEUR LE DOCTEUR BARJON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOSSERAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMINET

SUR L'ANAPHYLAXIE MAJEURE AU LAIT • CHEZ LE NOURRISSON (Etude critique)

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Nous n'avons pas l'intention de faire ici un historique général de l'anaphylaxie. Nous signalerons seulement les diverses étapes des recherches concernant l'anaphylaxie alimentaire au lait.

On sait qu'en 1902, PORTIER et RICHET ayant observé des phénomènes d'hypersensibilité chez les chiens, rapportèrent leurs observations et proposèrent le terme d'anaphylaxie (mot-à-mot : contraire de la protection).

Maurice ARTHUS, en 1903, fit faire un grand pas à la question en décrivant ses expériences faites sur les lapins à partir du sérum, c'est-à-dire, d'un liquide non vénéneux, comme c'était le cas dans les expériences de PORTIER et RICHET. A la fin de ce mémoire, ARTHUS signale que les injections sous-cutanées de lait peuvent donner des résultats analogues.

Dès lors, les expériences se multiplient. On attribue aux albumines un pouvoir anaphylactogène. On

recherche les conditions de la sensibilisation. Dès cette époque, on entrevoit la possibilité d'une sensibilisation par voie digestive. Pour réaliser la sensibilisation, il faut que l'albumine étrangère passe dans le sang. Or, en 1904, GANGHOFNER et LANGER (de Prague) signalent que : « chez les nouveau-nés et les très jeunes animaux, les albumines peuvent traverser l'épithélium intestinal et passer en nature dans la circulation sanguine ».

On entrevoit immédiatement la possibilité de troubles anaphylactiques chez les nourrissons. En 1905, SCHLOSSMANN émet l'hypothèse que : « chez les nouveau-nés, nourris au lait de vache, l'albumine de vache passerait dans le sang, et à la longue, immuniserait contre le sérum de vache. Si on injectait du sérum de vache à un enfant nourri au biberon, il ne réagirait pas, parce qu'immunisé, ou bien, au contraire, il réagirait fortement parce qu'il serait en état d'anaphylaxie ».

Ces faits sont contredits par SALGE (1906) qui a vu le sérum de vache produire exactement les mêmes effets chez les enfants au sein et chez les enfants au biberon.

Le Professeur Victor HUTINEL en 1908, est très catégorique. Son article dans « La Clinique » constitue la base clinique de l'anaphylaxie alimentaire au lait. Dans cet article, HUTINEL rapporte ses observations et conclut : « *C'est au contraire, l'anaphylaxie qui, seule, me paraît capable d'expliquer pourquoi certains enfants sont empoisonnés par une dose minime d'un liquide aussi innocent que le lait* ».

Dès ce moment, les cliniciens s'emparent de cette idée, et vont grouper des observations d'hypersensibilité anaphylactique d'origine alimentaire. D'autre part, les physiologistes vont s'efforcer de réaliser au laboratoire, l'anaphylaxie par voie digestive et de trouver des tests démontrant, en pathologie humaine, la réalité de la sensibilisation.

Pour la clarté de l'exposé qui va suivre, nous envisagerons séparément, les travaux des biologistes, puis ceux des cliniciens.

Les recherches expérimentales.

ARTHUS, en 1903, avait fait ses premières expériences sur des lapins. Rapidement, Théobald SMITH (1904), puis BESREDKA, adoptent comme animal d'expérience, le cobaye, plus facile à manier, et susceptible de présenter les manifestations d'antianaphylaxie et d'anaphylaxie spécifique. Il faut, chez cet animal, obtenir une sensibilisation, puis déclancher le *shock* par voie digestive. Il faut, d'autre part, établir les propriétés anaphylactogènes du lait.

Le premier point est spécialement étudié par ROSENAU et ANDERSON qui, dès 1905, réalisent la sensibilisation par voie digestive. Ils font manger à des cobayes du sérum desséché de cheval.

RICHTER obtient également une sensibilisation, mais en se servant d'une substance toxique, la crépitine.

En se servant d'une substance en apparence inof-

fensive, comme le lait, BESREDKA ne peut avoir de résultats positifs. Voici les conclusions auxquelles il arrive en 1909 :

- Le pouvoir anaphylactogène du lait est démontré par les expériences sur le cobaye.
- La toxicité persiste jusqu'à une température de 135° (au contraire du sérum sanguin).
- Le pouvoir sensibilisant marche de pair avec la toxicité.
- *La sensibilisation ne se produit pas par voie digestive.*
- Le pouvoir vaccinant résiste à la chaleur. (Il supporte 135° pendant 15 minutes).
- La spécificité n'est pas absolue pour un lait.
- La caséine possède les trois pouvoirs (toxique, sensibilisant et vaccinant comme le lait entier).
- Le petit lait sensibilise ou ne sensibilise pas, suivant les cas. Il est toujours vaccinant, jamais toxique.
- Le principe actif du petit lait doit être la lactoprotéine.
- La vaccination est réalisée au laboratoire, en administrant le petit-lait ou le lait entier per os ou per rectum. C'est un procédé rapide, sûr, inoffensif, et qui ne sensibilise pas pour de nouvelles injections.

En 1911, Guy LAROCHE, Charles RICHET Fils et SAINT-GIRONS, obtiennent la sensibilisation dans la proportion de 15 à 85 % selon les cas, chez les cobayes nourris au lait cru ou cuit. Ces expériences donnent à WELLS et OSBORNE, les mêmes résultats.

KLEINSCHMIDT, en 1913, apporte de nouvelles précisions :

1° Le lait peut sensibiliser par ingestion, mais les conditions de l'expérience entraînent un surmenage digestif et le lait de vache n'est pas un aliment adapté au cobaye.

2° Pour déclancher le choc par ingestion de lait, il faut encore des conditions spéciales : le tube digestif devra être traumatisé, par exemple, par l'administration de podophyllin, ou alors, on devra opérer sur un cobaye inanitié.

3° Enfin, KLEINSCHMIDT, reconnaît que les expériences avec ingestion sensibilisante et ingestion déchaînante sont peu significatives.

RICHTER Père est du même avis, dans son rapport au Congrès International de Médecine de Londres (1913) : « *L'anaphylaxie alimentaire expérimentale, dans les conditions d'intégrité de la digestion, est difficile à réaliser...* »

A leur suite, les expérimentateurs sont convaincus de la nécessité de léser l'épithélium digestif pour augmenter sa perméabilité aux albumines. Mme MAKAROFF obtient ce résultat en ajoutant au lait de la bile ; LUST, GANGHOFNER et LANGER donnent de la soude, de l'huile de croton.

On voit tout l'intérêt de ces recherches dans leur application en pathologie humaine. En même temps, les biologistes étudient le lait et recherchent le support du pouvoir anaphylactogène. BESREDKA, SCHRICKE attribuent ce pouvoir à la caséïne. KLEINSCHMIDT donne la première place aux albumines du sérum.

FREUND, UHLENHUTH et HANDEL obtiennent des résultats avec le beurre, mais KLEINSCHMIDT et MUCH montrent que le beurre entraîne des albumines. Dans leur rapport au 3^e Congrès International de Pédiatrie, MM. PERU et WORINGER concluent que : « L'antigène du lait est une protéine, appartenant vraisemblablement à la fraction de la lactalbumine, différente en tous cas de la caséine. Il est spécifique pour l'espèce bovine.

Guy LAROCHE, Ch. RICHET Fils et SAINT-GIRONS, poursuivant leurs recherches, étendent le domaine de l'anaphylaxie, et, en 1919, exposent leurs conceptions sur l'anaphylaxie alimentaire. Ils distinguent alors une *grande anaphylaxie alimentaire*, une *petite anaphylaxie alimentaire* et une *anaphylaxie chronique*.

Depuis cette époque, les recherches ont surtout porté sur la *pathogénie* de l'anaphylaxie et son mécanisme. Le mécanisme direct est décrit en 1922 par Auguste LUMIÈRE, comme un phénomène de *floculation* produisant au niveau de la peau des éruptions, aux poumons, de l'asthme, et au cerveau, des convulsions.

Les physiologistes s'intéressent surtout aux facteurs de l'anaphylaxie. De nombreux auteurs s'accordent à reconnaître l'importance de l'insuffisance des *sucs digestifs* (gastrique et pancréatique). LESNE et Mlle DREYFUS n'obtiennent pas de *shock* anaphylactique en introduisant de l'ovalbumine dans l'estomac ou l'intestin grêle du lapin, alors qu'ils réalisent la sensibilisation en faisant l'injection, dans le gros intestin. Ces mêmes auteurs dénieient toute importance au

foie, car dans leurs expériences, les injections dans la veine-porte produisent les mêmes effets que l'injection dans la veine saphène tibiale.

WIDAL, au contraire, met le *foie* au premier plan dans la production du shock « colloïdo-clasique ». Guy LAROCHE, Ch. RICHET Fils et SAINT-GIRONS ont toujours observé des lésions hépatiques chez les animaux anaphylactisés et chez les nourrissons atteints d'anaphylaxie au lait. BARBIER et CLÉRET ont trouvé des lésions identiques.

Déjà, en 1907, BESREDKA avait cherché à démontrer la participation du *système nerveux* dans la production du shock. Cette opinion est reprise, mais Guy LAROCHE, Ch. RICHET Fils et SAINT-GIRONS (1928) insistent sur le fait qu'il s'agit du système neuro-végétatif : « L'anaphylaxie alimentaire est plus fréquente et plus grave chez les sujets dont l'équilibre vago-sympathique et les sécrétions internes sont troublés. *Les manifestations de l'anaphylaxie aiguë sont sous la dépendance du vago-sympathique* ».

C'est cette notion de l'importance du système nerveux végétatif qui reste prépondérante à l'heure actuelle.

Les recherches des cliniciens.

Pour les cliniciens, la question se posait de façon différente. Parmi les accidents causés par l'alimentation lactée, il s'agissait de limiter exactement le domaine clinique de l'anaphylaxie.

Avant V. HUTINEL, les faits d'intolérance au lait étaient déjà connus. En 1898, MEUNIER écrit une thèse sur les « victimes du lait et du régime lacté ». En 1899, COMBY étudie l'anémie provoquée par la prolongation exagérée de l'allaitement féminin ou artificiel.

En 1903, BAR, puis BOUCHACOURT publient deux excellentes observations d'intolérance au lait. En 1905, FINKELSTEIN décrit avec précision un cas où un lait de composition normale se montre toxique pour un nourrisson, au point que des tentatives réitérées d'alimentation avec ce lait aboutissent à la mort. A cette époque, on explique ces faits par les mots de : « idiosyncrasie, susceptibilité individuelle ».

L'article d'HUTINEL (1908) ouvre en quelque sorte la discussion au sujet de l'anaphylaxie au lait chez le nourrisson. Certains auteurs adoptent avec enthousiasme ses conclusions, et ont tendance à élargir exagérément le champ de l'anaphylaxie.

BARBIER, en 1910, explique ainsi les phénomènes dont il a été témoin chez les enfants suralimentés. Il décrit une anaphylaxie acquise évoluant en trois périodes :

1° Période de surmenage digestif avec accroissement exagéré du poids.

2° Période d'intolérance digestive, avec poids stationnaire.

3° Période d'accidents anaphylactiques.

Il distingue cependant, cette anaphylaxie du simple abus de lait : « *Un nourrisson peut se mal trouver d'une alimentation lactée excessive sans avoir de*

l'anaphylaxie pour ce lait. Il suffit, pour faire cesser les accidents, de diminuer dans l'alimentation, la ration de lait. Dans l'anaphylaxie, l'enfant au contraire, ne peut plus tolérer même des doses minimales de ce lait, vis-à-vis duquel il est sensibilisé, mais vis-à-vis de ce lait seul ».

TERRIEN, en 1911, accepte l'explication anaphylactique des troubles provoqués par le lait de vache qui introduit dans l'organisme une albumine étrangère. Mais, il refuse d'admettre la réalité d'une anaphylaxie pour le lait de femme, dont l'albumine est homologue.

FINIZIO, en 1911, donne d'excellentes observations d'anaphylaxie au lait chez des nourrissons. Le premier, il s'attache à faire la preuve biologique de l'état d'anaphylaxie.

Ensuite, les travaux se multiplient. Des pédiatres suisses, de langue germanique, américains, publient des observations d'anaphylaxie. Encouragés par les biologistes, ils décrivent des cas de petite anaphylaxie alimentaire, d'anaphylaxie chronique.

Nous arrivons ainsi en 1919, où Edmond WEILL peut écrire : « Les troubles digestifs du nourrisson qui ne relèvent ni d'une lésion, ni d'une infection, ni d'une intoxication due à un aliment altéré, peuvent être considérés comme rentrant dans le cadre de l'anaphylaxie ».

Vite, un revirement tend à se produire. On comprend qu'on a trop élargi le cadre de l'anaphylaxie. On admet que tous les nourrissons qui supportent mal le lait ne sont pas forcément en état d'anaphylaxie,

et, en 1922, WEILL lui-même, en collaboration avec Ch. GARDÈRE, écrit un article dans lequel il décrit une intolérance lactée, distincte de l'anaphylaxie, et en donne les caractères différentiels.

Pour fixer les limites de l'anaphylaxie, il faut avoir des moyens certains de la reconnaître. Les recherches s'orientent dans ce sens, et, puisque l'anaphylaxie est née au laboratoire, c'est le laboratoire qui va fournir les moyens de diagnostic. Déjà, FINIZIO, en 1911, avait recherché dans le sérum de nourrissons, les précipitines et les avait mises en évidence deux fois sur quatre. En 1917, GRÉER fait des recherches sur la valeur de l'intradermoréaction, et en 1920, Edwards PARK étudie le diagnostic par la cutiréaction.

En 1923, dans son livre sur les affections digestives de la première enfance, MARFAN donne la préférence à l'injection sous-cutanée. La même année, VERDIER, dans sa thèse, accorde la place d'honneur à la transmission de l'anaphylaxie passive au cobaye.

La question de l'anaphylaxie lactée est parfaitement exposée et mise au point en 1922, par MM. PÉHU et BERTOYE, dans un article que publie le journal « Le Lait ». Ensuite, plusieurs ouvrages traitent cette question. Signalons les travaux italiens de DRAGO (1924), Cesare FRUGONI et Guido MELLI (1932). En France, d'excellentes descriptions sont données par MARFAN en 1930, dans la dernière édition de son traité de l'allaitement. LESNE et Mlle DREYFUS, RIBADEAU-DUMAS, WILLEMIN-CLOG apportent leur contribution à cette étude. Tout en admettant l'entité clinique de l'anaphylaxie au lait, ces auteurs donnent cependant

la voix prépondérante au laboratoire, pour établir le diagnostic.

Pendant cette période, à la suite d'une impulsion nouvelle, donnée par les pédiatres allemands, les recherches s'orientent vers la thérapeutique des intolérances au lait de l'alimentation des nourrissons. Le problème est résolu grâce aux patientes recherches de HAMBURGER (de Vienne), EPSTEIN (de Prague), MOLL et STRANSKY (de Vienne).

En France, citons les noms de MAILLET, LEVESQUE, RIBADEAU-DUMAS et WILLEMIN-CLOG, qui ont introduit dans la pratique l'emploi des protides végétales.

CHAPITRE II

DEFINITIONS — DELIMITATION DU SUJET

En entreprenant ce travail, notre but a été de démontrer que *les manifestations cliniques caractérisant l'anaphylaxie lactée majeure, sont rarement observées en pathologie humaine.*

Il y a environ quarante ans qu'a été introduite en médecine la notion d'anaphylaxie. Du domaine de l'expérience, elle a été transportée dans celui de la clinique. On peut, à l'heure actuelle, faire le bilan des acquisitions réalisées dans les laboratoires ainsi qu'au lit des malades, les confronter et comparer entre elles ces données diverses.

Mais auparavant, des définitions sont nécessaires.

On emploie couramment les termes d'*idiosyncrasie*, d'*intolérance*, d'*anaphylaxie*, d'*allergie*. Il faut déterminer quelle est la valeur et la signification respective de chacun d'eux.

Le plus ancien terme technique est celui d'*idiosyncrasie*. Il a été introduit dans la langue française en 1783. Etymologiquement, il a été forgé de deux mots grecs : *idios*, particulier et *suncrasis*, mélange. Transporté dans le langage médical, ce mot a une signification mal définie. Il indique simplement que, en

raison d'une prédisposition personnelle, le sujet se comporte différemment de la normale. Il n'indique pas quelle allure revêtent les manifestations, extériorisées ou cachées, par quoi l'idiosyncrasie se traduit à l'observateur.

Le mot d'*intolérance* est employé depuis longtemps dans le langage courant. Il y a environ une centaine d'années il a pris une signification technique. On l'a employé pour montrer que le sujet ne supporte pas un médicament, un aliment, une substance, introduits dans l'organisme par une voie quelconque, tandis que chez un sujet normal son emploi ne provoque aucun inconvénient. Le mot d'idiosyncrasie désigne une tendance individuelle — celui d'intolérance s'applique aux manifestations diverses qu'elle engendre. Il y a longtemps que la clinique traditionnelle les a observées et minutieusement décrites. Certaines de ces manifestations étaient rapportées à des « *diathèses* », par exemple la diathèse arthritique. Comme, d'une part, fréquemment, elles sont caractérisées par des déterminations sur l'appareil circulatoire, comme, d'autre part, elles peuvent être transmises héréditairement, elles ont été désignées sous l'appellation d'*angioneuroses héréditaires et familiales*.

Beaucoup plus tard, ont été introduits les deux termes d'*anaphylaxie* et d'*allergie*. Le premier a été forgé en 1902 par Portier et Charles Richet père, au cours d'expériences faites sur le chien avec un poison (actinocongestine) extrait des tentacules des actinies. Par ce terme, Portier et Richet ont voulu exprimer que ces phénomènes constatés représentent le

contraire de la protection (ana, en haut, phylaxo, je protège). Deux particularités les caractérisent : d'une part, les manifestations observées ont une allure sévère et même grave ; d'autre part, elles sont voulues, provoquées par l'expérimentateur. Un an après (1903), ce que Portier et Richet avaient constaté par l'emploi de l'actinocoagistine fut également observé par Maurice Arthus. Le physiologiste s'est servi de protides étrangères à l'organisme : le sérum de cheval, puis l'ovalbumine, la peptone, le lait. Il créa ainsi une anaphylaxie comparable à celle qu'avaient obtenue Portier et Richet. La condition nécessaire est cependant que, originellement, ou par une préparation volontairement réalisée, se développe une « sensibilisation » de l'animal.

Les expériences d'Arthus ont étendu le domaine et la portée des recherches de Portier et Richet. Elles ont montré que des substances appartenant à l'organisme, et même pour le lait, par exemple, fabriquées en lui, peuvent dans des conditions spéciales acquérir un pouvoir pathogène étendu. Les accidents causés par elles ont une allure grave.

Le mot *allergie* a été créé par Pirquet (1906), à la suite de ses recherches sur la revaccination contre la variole, sur la maladie sérique et sur les réactions cutanées à la tuberculine. Comparant entre elles les manifestations survenues lors des inoculations successives de lymphé vaccinale, il note que la deuxième introduction de cette substance amène une éruption plus précoce et atténuée. Dans les réinjections sériques, la durée de l'incubation est moindre, les

réactions sont plus accusées, parfois d'une allure sévère. Une scarification cutanée avec une solution de tuberculine n'amène aucun changement chez un individu rigoureusement sain, tandis qu'un sujet tuberculisé présente une modification cutanée révélatrice. Dans ces trois ordres de faits, la « capacité de réaction » est changée. Congénitalement ou sous l'influence de causes diverses, celles-là acquises, des conditions nouvelles sont apparues. Pirquet propose de les dénommer : allergie ; *αλλοσις*, autre, *εργον*, action. Mais en employant ce terme, il ne se propose pas d'expliquer le déterminisme des phénomènes, non plus que de caractériser leur comportement. Il se contente d'exprimer l'idée d'une modification tissulaire ou organique.

Sur la signification respective des deux mots allergie et anaphylaxie, l'accord n'est pas unanime. Cependant, par une tendance assez répandue, on tend actuellement à leur accorder une valeur différente. Le mot *anaphylaxie* est appliqué aux manifestations obtenues dans les laboratoires par voie expérimentale, en employant différentes substances : poison d'origine animale ou végétale, lait, sérums sanguins. On dénomme ainsi les accidents apparaissant dans des conditions que l'expérimentateur peut produire et guider à sa volonté et qui ont ce caractère habituel d'être aigus, graves ou mortels. A cette catégorie appartiennent — toutes conditions égales d'ailleurs — les réactions consécutives aux injections et aux réinjections sériques employées en médecine.

Le terme d'*allergie* est beaucoup plus étendu. Il

englobe toutes les variétés de sursensibilité, quelles que soient ses origines, ses causes profondes, son allure symptomatique. Le changement intérieur produit par la tuberculose, est dénommé allergie : il demeure latent. Seules les épreuves à la tuberculine le révèle. La liste des allergies est longue : allergie intéressant l'appareil respiratoire, le tube digestif, la peau. De même les manifestations symptomatiques qui la traduisent à l'observateur, sont nombreuses, polymorphes.

Cette distinction entre anaphylaxie et allergie est — nous le reconnaissons — un peu artificielle. Elle a cependant une base clinique. En ce qui concerne la sursensibilité au lait, il ressort des études récemment entreprises dans ce domaine que, congénitale ou acquise, elle varie dans des limites étendues. Tantôt elle est peu accusée, tantôt, au contraire, elle se manifeste avec une violence caractérisée.

Mais, ces manifestations se déroulant à une allure spéciale, sont peu nombreuses. Si, en effet, on se livre à un travail critique, on arrive à cette conclusion qu'on ne doit retenir qu'un petit nombre de faits dans lesquels ces manifestations présentent le tableau symptomatique de l'anaphylaxie réalisée dans les laboratoires.

C'est à l'exposé de ces manifestations accusées « majeures », qu'est consacré notre travail. Nous nous sommes proposés de montrer que la symptomatologie de la sursensibilité au lait reproduit rarement ce que l'expérimentateur peut déterminer à son gré chez l'animal, ou ce qu'on l'observe dans certaines injections ou réinjections des sérums employés en

thérapeutique. D'un mot, la *grande anaphylaxie lactée* est rare.

Avant d'en entreprendre l'étude, il est indispensable de délimiter le sujet. Nous n'aurons en vue que les cas d'anaphylaxie alimentaire, c'est-à-dire ceux où le lait est introduit par voie digestive. On sait que le lait peut être employé à titre thérapeutique en injections sous-cutanées. Dans ces cas on peut aussi observer des *shocks anaphylactique* ; Kaznelson en a noté deux cas (1921).

Nous n'étudierons que les cas observés chez le nourrisson, c'est-à-dire pendant la période où le lait constitue l'aliment essentiel de l'enfant.

Ici commence la difficulté. Actuellement lorsqu'on veut se documenter sur l'anaphylaxie au lait chez le nourrisson, on trouve des descriptions qui concernent des phénomènes très divers :

1° On trouve d'abord des observations où semblent réalisées toutes les conditions qui permettent d'obtenir, au laboratoire, les manifestations de l'anaphylaxie. Le tableau clinique est typique. On a recherché les preuves biologiques. Ces observations sont extrêmement rares ;

2° D'autre part on trouve des observations nombreuses, présentées par leurs auteurs comme des cas d'anaphylaxie alimentaire certaine, ou toutes les recherches de laboratoires donnent des résultats positifs, mais où le tableau clinique n'est pas très caractéristique ; les trois périodes : sensibilisation, incubation, puis déclenchement de l'anaphylaxie ne sont pas retrouvées ; les accidents (cris, vomissements,

diarrhée, perte de poids) n'ont rien de spécifique. C'est le cas par exemple de la plupart des observations présentées en France par Verdier dans sa thèse, en Italie, par Drago dans son livre sur l'anaphylaxie alimentaire chez le jeune enfant.

3° Dans un troisième groupe, nous trouvons les cas présentés sous le titre de : petite anaphylaxie alimentaire, anaphylaxie mineure, anaphylaxie chronique. Précisons d'abord que la classification en : grande anaphylaxie, petite anaphylaxie et anaphylaxie chronique appartient à Guy Laroche, Charles Richet fils et Saint Giron. Ces auteurs l'appliquent ainsi :

Les cas de *grande anaphylaxie* sont ceux où l'on observe cliniquement un shock comparable à celui qu'on obtient au laboratoire.

La *petite anaphylaxie* est caractérisée par des troubles digestifs, éruptions, prurit, asthme... Les accidents cessent quand on supprime l'aliment et reparaissent dès qu'on le redonne.

L'*anaphylaxie chronique* est réalisée chez des nourrissons qui digèrent mal, perdent du poids, prospèrent lorsqu'on leur donne une autre alimentation et, si on leur redonne le lait habituel présentent à nouveau des accidents gastro-intestinaux hors de proportion avec la dose ingérée.

Les cliniciens se contentent d'opposer l'anaphylaxie majeure à l'anaphylaxie mineure. Les définitions des docteurs Péhu et Bertoye sont les suivantes (Le Lait, 1922) :

Parfois, dès le premier jour, l'hypersensibilité existe, ou bien la sensibilisation est réalisée rapidement, sou-

vent après maladie des voies digestives. Peut-être s'agit-il alors d'une anaphylaxie locale dont la muqueuse de l'estomac ou de l'intestin est le siège. Dans les deux cas le signe révélateur est la *grande anaphylaxie*.

Dans d'autres cas ce phénomène manque. Il se produit probablement des modifications du milieu intérieur. Alors apparaissent des syndromes dont on discute actuellement l'étiologie : dermatoses (eczéma, urticaire) maladies spasmodiques ayant pour théâtre les voies respiratoires ; c'est là la *petite anaphylaxie*.

Donc dans notre troisième groupe sont mélangés des cas d'hypotrophie, de vomissements habituels, de diarrhée prandiale, de troubles nerveux (cris, insomnies, agitation), de troubles cutanés (urticaire, prurigo-strophulus et surtout eczéma).

Ces trois groupes d'observations ont ce trait de commun à savoir qu'elles sont présentées par les auteurs sous le titre d'anaphylaxie. Mais à côté d'elles, nous trouvons des observations considérées comme ne ressortissant pas à l'anaphylaxie. C'est d'abord dans les publications assez anciennes, les histoires d'« *idiosyncrasie* ».

Depuis les travaux de Rosenau et Anderson sur la transmission héréditaire de l'anaphylaxie, ces cas sont rentrés à leur tour dans le cadre de l'anaphylaxie.

Il y a encore les cas présentés par leurs auteurs comme *intolérance*. Les signes caractéristiques de cet état sont précisés par le professeur Weill : « L'intolérance au lait s'observe aussi bien dans l'allaitement

au sein que dans l'allaitement artificiel. Il n'existe pas de troubles digestifs antérieurs. On ne trouve pas de période de préparation ou de sensibilisation de l'organisme. Enfin on n'observe jamais de shock succédant à une première injection sous-cutanée de lait ».

Il est permis de supposer que les cas considérés par le Professeur Weill comme appartenant au cadre de l'intolérance seraient rattachés par Verdier ou Drago à celui de l'anaphylaxie.

Une distinction tranchée est certainement difficile. D'ailleurs notre intention n'est pas là. Nous voulons, après avoir étudié en détail les descriptions de grande anaphylaxie chez les nourrissons, dégager les caractères cliniques spécifiques de cette affection. Au cours de cette étude, nous verrons que les symptômes sont suffisamment caractéristiques pour permettre à tout médecin, même privé d'examens de laboratoire, de porter à coup sûr le diagnostic d'anaphylaxie majeure au lait.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Pour connaître les signes cardinaux de l'anaphylaxie, il faut relire les descriptions des shocks qu'on obtient chez les animaux :

« L'expérience caractéristique, dit *Richet*, celle qui m'a présenté le phénomène dans toute son indiscutable netteté, a été faite sur le chien Neptune. C'était un chien exceptionnellement vigoureux et bien portant. Il avait reçu d'abord 0,1 cm³ de liquide glyciné (extrait glyciné des tentacules de l'actinie) sans être malade. Vingt-deux jours après, comme il était en excellente santé, je lui injecte la même dose de 0,1 cm³. Alors aussitôt, quelques secondes après que l'injection ait été terminée, il est extrêmement malade ; la respiration devient angoissée, haletante. Il peut à peine se traîner, se couche sur le flanc, est pris de diarrhée et de vomissements sanguinolents. La sensibilité est abolie et il meurt en vingt-cinq minutes. »

Les signes caractéristiques se dégagent d'eux-mêmes :

1° Il faut une première mise en contact avec l'antigène ;

- 2° Une période libre d'incubation d'anaphylaxie ;
- 3° Une deuxième introduction d'antigène ;
- 4° Les accidents débutent alors très rapidement, presque instantanément ;
- 5° Ils revêtent une allure très grave.

Nous allons voir que dans certaines observations on peut retrouver ces mêmes caractéristiques.

OBSERVATION I

Un cas mortel d'anaphylaxie du nourrisson au lait maternel.

Jacques LEVEUF et Henri VIGNES

Enfant M..., sexe masculin. Né le 31 janvier 1933.

Mère 20 ans, primipare, B.-W. négatif.

Poids de naissance : 3.100 gr. Placenta : 650 gr.

L'enfant est mis au sein dès les premiers jours. Aussitôt apparaissent des vomissements liquides, glaireux et un peu verdâtres, se produisant 15 à 20 min. après la tétée. Les selles gardent l'aspect méconial.

Traitement : belladone, gardénal, sérum glucosé, etc.

Le caractère des vomissements n'est nullement modifié.

Au quatrième jour, l'état général est grave : la chute de poids a atteint 550 grammes. C'est alors qu'on évoque l'hypothèse d'une occlusion intestinale par malformation ce qui motive l'appel du chirurgien.

Le cinquième jour, l'enfant est examiné par l'un de nous. Il est complètement deshydraté, et son aspect est misérable. Cependant l'abdomen n'est pas ballonné. D'autre part deux faits nous font écarter le diagnostic d'occlusion : les vomissements ont apparu dès le premier

jour et surtout le lavage d'estomac ne ramène aucun liquide de stase.

On en vient dès lors à se demander s'il ne s'agit pas d'une intolérance au lait maternel et séance tenante, on fait une tentative d'alimentation avec du lait sec. A partir de ce moment tout marche à merveille : les vomissements cessent, et la courbe de poids remonte avec rapidité. Les selles sont normales et le nourrisson reprend un aspect satisfaisant.

Au dixième jour la mère demande à quitter l'hôpital. Mais elle demande aussi, à l'heure de la contre-visite, à remettre son enfant au sein. Cette permission lui est accordée, et l'enfant prend le sein de sa mère à 22 heures.

Ausitôt les accidents se produisent, l'enfant vomit. Il est cyanosé, et les extrémités se refroidissent. Le Docteur Blechman qui voit l'enfant le matin déclare que c'est un état de choc caractérisé. Malgré tous les traitements mis en œuvre, la mort survient le 10 février 1933, à 16 heures.

L'autopsie ne montre aucune lésion du tube digestif.

OBSERVATION II

Un cas d'anaphylaxie au lait de vache et de femme.

Docteur DEBBAS (du Caire). *Paris Médical*, 22 mai 1926.

Enfant de trois mois. Né à terme. Allaitement au sein jusqu'à trois mois ; à ce moment mort subite de la mère. Pendant deux jours l'enfant est nourri d'infusions d'anis sucré ; puis on donne un biberon de lait de vache non coupé. Une heure après le biberon l'enfant présente un grand shock anaphylactique : cris, agitation, pâleur extrême, convulsions qui durent assez longtemps. Six

heures après la température est à 39°3, le pouls à 160, la respiration est haletante, l'enfant se couvre d'urticaire, il présente des vomissements et de la diarrhée (selles verdâtres, ni sang, ni mucus).

Après un jour de diète hydrique tout rentre dans l'ordre, cependant on prolonge la diète hydrique quatre jours.

Puis on fait un nouvel essai de lait de vache coupé à moitié. Une demi-heure après, crise grave avec convulsions, diarrhée muco-sanguinolente, vomissements bilieux.

Même traitement, trois jours de diète hydrique, puis nouvel essai de lait de femme (nourrice). Une demi-heure après crise anaphylactique, mais avec symptôme atténués : cris, pâleur, quelques contractions du bras et de la jambe gauches.

L'enfant est remis à la diète pendant trois jours, puis on fait une nouvelle tentative avec le lait de la nourrice. quelques minutes après la tétée, crise particulièrement forte : cris, pâleur, cyanose, température à 40°5, pouls à 180. Phénomènes nerveux : deux convulsions, un peu de raideur de la nuque, pas de Kernig. Phénomènes digestifs : vomissements bilieux, diarrhée muco-sanguinolente.

Traitement : bouillon de légumes pendant deux jours, puis désensibilisation progressive au lait de vache par voie buccale. La réussite est parfaite : en vingt jours l'enfant peut prendre des quantités normales de lait de vache non coupé sans présenter de signes d'intolérance.

OBSERVATION III

Accidents suraigus d'intolérance au lait maternel survenus brusquement au quatrième mois de l'allaitement.

(Jean CHAPTAL, de Montpellier.)

Bernard M... Né le 13 juillet 1938, parents bien portants. Deux autres enfants présentant une bonne santé habituelle sauf accidents de prurigo-strophulus parfois extrêmement intenses.

Bernard est le troisième enfant, né à terme de la troisième grossesse, accouchement normal ; poids à la naissance 3.300 grammes. Allaitement au sein depuis la naissance. Vomissements habituels mais qui ne l'ont pas empêché de progresser normalement.

Vers fin octobre 1938, la mère supprime une tétée et la remplace par un biberon de lait de vache stérilisé, coupé au tiers (120 gr.). A partir de ce moment les augmentations de poids ont diminué, l'enfant a présenté des selles assez fréquemment mal digérées et les vomissements se sont notablement accrus.

Le 15 novembre 1938 : poids 6.130 grammes ; enfant normalement constitué, examen négatif. La mère indique ce qui vient de se passer, incrimine le lait de vache, demande à le remplacer par du lait sec demi écrémé. L'alimentation consiste en : 5 tétées au sein, un biberon de lait avec trois mesures de lait desséché sucré dans 130 grammes d'eau bouillie, plus une cuillerée à café de suc gastrique de porc avant chaque repas. Le même jour à 18 heures, l'enfant prend avidement son premier biberon de lait sec. A 21 heures on lui donne le sein. A 22 heures l'enfant agité vomit quelques gorgées de lait caillé ; puis l'état s'aggrave rapidement : enfant très pâle,

teint cireux, traits tirés, yeux fixes, insensible à tout ce qui se passe autour de lui, pouls petit, respiration superficielle, face et extrémités froides, température rectale 36° 5.

Traitement : revulsion, toni-cardiaques. A une heure du matin, la température est à 35° 9, mais le faciès inspire moins d'inquiétude.

Le 16 novembre 1938 l'enfant a repris un aspect presque normal : dans la matinée on lui donne seulement à boire de l'eau bouillie. A midi il prend une cuillerée à café de lait maternel. Une demi-heure après : nausées, vomissements, algidité, état semi-syncopal. Même thérapeutique. Les accidents durent deux heures trente. Sevrage immédiat, alimentation avec des farines diastasées mûlées à l'eau. Le 15 novembre 1938, l'enfant a repris le poids initial de 6,120 grammes. Le 26 novembre le poids est de 6,240 grammes.

L'alimentation a été poursuivie avec des bouillies de farine additionnées de lait sec. Il n'a plus jamais eu de troubles digestifs.

Jean Chaptal fait les commentaires suivants :

1° L'intolérance suraiguë est apparue brusquement après peu de troubles prémonitoires (vomissements habituels, ne compromettant pas la croissance). En général l'intolérance suraiguë au lait maternel survient dans les premiers jours. Dans les cas tardifs, les accidents sont plus atténués.

2° Interprétation des faits : on a d'abord accusé le lait sec. La preuve qu'il s'agissait du lait maternel n'a été fournie que le lendemain.

3° La preuve de l'anaphylaxie transmise au cobaye manque.

4° Bien que le sérum de la mère n'a pu faire supposer une modification survenue dans la qualité de son lait.

Les deux autres enfants présentent de prurigo-strophulus. Donc il semble y avoir un état d'insuffisance digestive ou même de prédisposition aux sensibilisations.

Observation IV

Observation de Gesévrin,

publiée à la *Société de Pédiatrie de Paris*, le 18 mai 1920.

Il s'agit d'un bébé élevé au sein jusqu'à sept mois, qui présenta alors une grippe avec complications méningées. Dans la convalescence, intolérance absolue pour le lait. Une dizaine d'essais, de reprise de l'alimentation lactée avec les laits les plus variés (lait concentré, babeurre, lait caillé, lait de femme même) et menés avec beaucoup de prudence, provoquèrent à chaque tentative des accidents plus ou moins intenses avec fièvre, vomissements, diarrhée.

La déchéance de l'état général était devenue très accentuée, lorsque furent pratiquées à deux jours d'intervalle, trois injections de huit, seize et trente gouttes de lait de vache stérilisé à 110°. La troisième injection fut suivie d'une réaction locale et générale des plus violentes avec frissons, vomissements, algidité, puis température à 40°3, mais à partir de ce moment l'enfant toléra le lait en ingestion, à doses progressives de 5, 10 et 30 grammes par jour, pour atteindre ensuite 200 et 250 grammes. La reprise de l'alimentation lactée entraîna une augmentation rapide de poids de plus de deux kilos et une amélioration très notable de l'état général. Actuellement l'enfant tolère tous les laits.

OBSERVATION V

Observation de FINKELSTEIN (1905).

Enfant de dix jours pesant 2.750 grammes, admis pour des troubles dyspeptiques. Avec un régime au babeurre, l'état s'aggrave. Mis au sein d'une nourrice à l'âge de cinq semaines alors qu'il pesait 2.370 grammes, l'enfant se rétablit rapidement et atteint à la onzième semaine le poids de 3.560 grammes.

A ce moment une ingestion de 60 cc. de lait au tiers, provoque un malaise subit, pâleur, tendance au collapsus. Dans la journée, vomissements répétés, sept évacuations liquides et glaireuses avec de nombreux leucocytes et quelques globules rouges. La température atteint 40°. L'accès se termine au bout de trente-six heures avec une perte de poids de 360 grammes.

L'enfant remis au sein se rétablit. Son poids atteint 3.840 grammes. A la quatorzième semaine, nouvelle tentative d'allaitement mixte et nouvelle crise plus violente avec léger spasme des extrémités et tremblement. L'accès dure quatre jours et détermine une perte de poids de 440 grammes.

A la dix-huitième semaine l'ingestion de 60 grammes de lait au tiers provoque un syndrome cholériforme avec albuminurie et cylindrurie. On est obligé de recourir aux injections de sérum et d'huile camphrée. L'amélioration ne se produit qu'au cinquième jour. La température ne devient normale qu'au septième jour. Perte de poids : 700 grammes.

L'enfant se rétablit une fois de plus, grâce à la remise au sein, et, parvenu à la vingt-sixième semaine, il pèse 4.530 grammes. On lui donne à ce moment là, la dose infime de 10 grammes de lait au tiers. En dépit de cette

faible quantité, le tableau habituel se déroule. Une amélioration semble se produire le sixième jour ; mais le soir même, une nouvelle ascension thermique s'accompagne d'accès convulsifs avec coma et collapsus qui entraînent la mort au neuvième jour.

A l'autopsie, signes d'entérococolite séro-hémorragique légère, légères altérations de la couche corticale des reins, foie gras, œdème peu important des poumons et du cerveau.

Weill-Hallé considère que le premier essai fait la preuve de l'intolérance primitive. Les essais ultérieurs, augmentant l'intensité et la durée des accidents jusqu'à la mort, indiquent une sensibilité acquise de l'organisme.

OBSERVATION VI

Observation III de FINIZIO.

Enfant rachitique, de constitution chétive. Allaitement naturel (mère et nourrice mercenaire), puis adjonction de lait de vache. A douze mois après un bol de lait de vache apparurent de graves accidents : vomissements alimentaires, puis muqueux, diarrhée, respiration notablement accélérée, état de dépression grave, pouls à peine perceptible. Au bout d'une semaine, une deuxième tentative d'ingestion de lait de vache provoqua des accidents analogues. Réactions identiques mais atténuées, à la suite de l'usage de farine lactée et de babeurre. Cependant le beurre est bien toléré. Deux mois plus tard, à la suite de l'ingestion de 100 grammes de lait, les accidents reparurent, avec une intensité alarmante : vomissements, diarrhée muco-hémorragique, dyspnée, cyanose ; il survint enfin une convulsion terminale et la mort.

D'autres observations, sans être aussi typiques, peuvent encore être données comme exemples d'anaphylaxie.

OBSERVATION VII

Intolérance d'un nourrisson pour le lait de femme et remarques sur l'intolérance que manifestent certains enfants pour certains laits.

BAR (1903).

Enfant pesant à la naissance 4.030 grammes. Allaitement au sein. Au cinquième jour la mère ayant présenté des crevasses des seins l'enfant est mis au lait maternisé. A partir du septième jour, après chaque tétée l'enfant pâlit et à certains moments son état devient inquiétant. Le lait maternisé est remplacé par du lait d'ânesse. Au quatorzième jour la reprise de l'alimentation au sein provoque des vomissements et une diarrhée avec grumeaux blancs. Au trentième jour, l'enfant a perdu du poids, son visage devient livide pendant un temps assez long après chaque tétée. L'état général est très mauvais. On lui donne une nourrice ; l'état s'aggrave. Avec une autre nourrice, l'état s'aggrave encore au point qu'un jour on crut que l'enfant était mort. Avec le lait d'ânesse l'état s'améliora rapidement et l'enfant put ensuite subsister avec du lait de vache stérilisé additionné d'eau d'Alet.

Au cent trente-sixième jour la mise au sein d'une nouvelle nourrice provoqua le retour des pâleurs, des selles grumeleuses et une perte de poids. On revint au lait de vache et au lait d'ânesse qui permirent le retour à un état normal.

Cet enfant était-il à l'origine intolérant pour tout lait de femme ? où l'est-il devenu par suite de son intolérance pour le lait de sa mère ? Pour M. Bar, la dernière hypothèse est la plus vraisemblable.

OBSERVATION VIII

Intolérance d'un enfant vis-à-vis du lait de sa mère.

Observation faite à la Clinique Tarnier,
par BOUCHACOURT (1903)

Enfant au sein qui présente dès le premier jour des vomissements verdâtres. Au sixième jour les vomissements sont de plus en plus abondants et fréquents. L'enfant a perdu 400 grammes. Malgré la diète hydrique, du bromure, de la pepsine et seulement vingt grammes de lait maternel le neuvième jour, et 65 grammes le dixième jour, l'état ne change pas. Cependant le lait maternel est très bien supporté par un autre enfant. Du douzième au dix-huitième jour l'enfant prend le lait d'une autre nourrice sans présenter de vomissements. Au dix-huitième jour il reprend le lait de sa mère et les vomissements reparaissent. Alors on institue un régime mixte en alternant le lait de la mère et le lait d'une autre nourrice. L'enfant supporte ce régime sans vomir. Le vingt-cinquième jour, la mère quitte la clinique avec son enfant. Huit jours plus tard elle revient car les vomissements ont reparus. On doit donner à l'enfant une autre nourrice.

Cette femme avait déjà eu cinq enfants et tous étaient morts entre trois et sept mois en présentant des troubles gastro-intestinaux ; le premier seul avait vécu jusqu'à

quatorze mois, mais il était soumis au régime de l'allaitement mixte avec lait cru.

Le lait analysé contenait 40 gr. de beurre par litre. La proportion de tous les autres éléments était normale.

OBSERVATION IX

HUTINEL. *La Clinique*, 1908.

Une dame, fort bien portante, avait mis au monde un bel enfant ; elle l'allaitait elle-même et mettait son orgueil à avoir un superbe nourrisson. Elle mangeait autant qu'elle pouvait pour augmenter la quantité de son lait et elle prolongeait le plus possible les tétées. Le résultat était trop beau. L'enfant augmentait de 50 à 60 grammes par jour. Un beau matin, il prend moins de lait et il rejette sa tétée. Sa moyenne d'augmentation allait être moins belle. On lui redonne le sein ; il vomit encore ; bientôt il a de la diarrhée, le poids baisse et la mine s'altère. On dit à la mère que son lait ne convient pas à l'enfant et on choisit une superbe nourrice. Peine perdue : l'enfant vomit tout, la diarrhée persiste et l'état s'aggrave. Une autre nourrice n'a pas plus de succès. On donne alors du lait de vache. La tolérance pour ce nouvel aliment, qu'on fait prendre d'ailleurs avec excès est passagère : bientôt il faut y renoncer. Le lait de chèvre, le lait d'ânesse, le képhyr, sont successivement essayés sans profit. L'enfant qui avait été très beau n'est plus qu'un squelette. Que faire ?

Un accoucheur conseille de remplacer momentanément le lait par du bouillon de poulet comme il l'avait vu pratiquer par Tarnier. Le bouillon n'est pas vomé ; mais le lendemain un autre consultant estimant qu'on ne peut pas logiquement nourrir de cette façon un en-

fant de six semaines conseille d'essayer d'une nouvelle nourrice. Essai aussi désastreux que les précédents !

C'est alors que je vois l'enfant. Je le mets pendant douze heures à la diète hydrique et je prescris des injections sous-cutanées de sérum puis je donne du bouillon de poulet dégraissé, ensuite du babeurre ; plus tard j'essaye du képhyr de lait d'ânesse et je tente, après une quinzaine de jours, de donner un peu de lait de femme. La tolérance semble rétablie ; mais on laisse bientôt prendre une quantité de lait excessive et les vomissements reparaissent. Il faut revenir à l'eau et au babeurre. Cette fois on est prudent et l'alimentation peut être reprise progressivement.

OBSERVATION X

Intolérance au lait de femme.

TERRIEN.

Enfant née un peu avant terme, en septembre 1910. Allaitée par une nourrice jusqu'à six semaines, l'enfant se développe régulièrement, les selles sont normales, la progression de poids est suffisante. A ce moment, l'alimentation est poussée un peu trop rapidement ; il se produit alors quelques troubles digestifs. Or depuis cette époque, il n'a pas été possible encore de faire tolérer de nouveau à cette enfant le lait de femme.

La diète hydrique améliora d'abord l'enfant ; mais dès les premières tétées avec la même nourrice et quoique l'allaitement ait été repris de façon très prudente et progressive on vit de nouveau survenir une diarrhée verte, des vomissements, de l'érythème fessier et une baisse de poids. On essaya sans succès de modifier la réglemen-

tation des tétées (repas espacés, puis petits repas répétés). On eut en vain recours aux médicaments usuels (pegnine, citrate de soude, eau de Vichy). Devant la persistance et l'aggravation des troubles digestifs, on se décide à changer de nourrice ; l'état reste le même, et c'est bientôt l'allaitement au sein lui-même qu'il est nécessaire d'abandonner. Sous l'influence de la diète farineuse, en quelques jours les selles s'améliorent, l'érythème fessier disparaît, la courbe de poids demeure stationnaire. On fait alors une nouvelle tentative d'allaitement au sein. Instruit par les précédentes expériences on redouble de précautions dans l'administration des premières tétées. Comme on a pris une nourrice avec son nourrisson, il est facile de graduer la reprise des tétées. On arrive ainsi sans incidents à la dose quotidienne de 300 gr. de lait, le reste de la ration étant encore représenté par du bouillon de légumes avec farines. A partir de ce moment, il faut suspendre l'allaitement. De nouveau l'emploi exclusif de la diète farineuse améliore l'enfant. On reprend donc progressivement l'allaitement, mais cette fois on abandonne le lait de femme pour le lait d'ânesse. Celui-ci est parfaitement toléré. On peut ainsi arriver à la dose de 650 puis 750 grammes avec laquelle l'enfant prospère et a de belles selles. Ce régime est maintenu trois semaines. On essaye alors, l'enfant paraissant tout à fait remis de remplacer un, puis deux, puis trois repas de lait d'ânesse par des tétées au sein. Dès le troisième jour, tous les troubles du début reparaissent alors qu'on n'était encore arrivé qu'à 250 grammes de lait de femme. Amélioration par la diète farineuse, puis reprise du lait d'ânesse trois semaines encore ; l'enfant allant bien nouvelle tentative de mise au sein. L'intolérance pour le lait de femme est plus grande encore que la première fois car les mêmes troubles se reproduisent dès qu'on arrive à 150 grammes de lait de femme.

A ces observations qui représentent des cas d'anaphylaxie clinique, nous opposerons à titre d'exemple, une observation qui n'a de caractéristique que le résultat des examens de laboratoire.

OBSERVATION XI

Anaphylaxie alimentaire congénitale au lait de femme, vomissements habituels.

Observation I de DRAGO.

M. R..., quatre mois. Rien à signaler dans les antécédents héréditaires. Allaitement maternel exclusif, bien réglé depuis deux mois. Les deux premiers mois, des erreurs de suralimentation furent commises. L'enfant a toujours conservé un bon état général. Il a une à deux selles par jour et de fréquentes mictions. Depuis la naissance les vomissements surviennent constamment après chaque tétée. Ils sont composés d'une petite quantité de lait ingéré. Le vomissement suit immédiatement la tétée. Le lait n'est pas coagulé. L'enfant présente des éruptions cutanées en forme de prurigo-urticaire.

L'examen général de cet enfant ne montre rien d'anormal. Poids 3.970 grammes. Température normale. Cuti-réaction à la tuberculine négative, examen radiologique négatif. B. W. négatif chez la mère et l'enfant.

Pesée d'une tétée : en quinze minutes l'enfant prend 100 grammes de lait maternel. Analyse du lait : rien de particulier.

Intra-dermo réactions : positives avec le lait maternel et le lait de femme ; négative avec le lait de vache. Réaction de précipitation positive avec le lait de la mère. Ti-

trage du pouvoir complémentaire de sérum : absence d'hémolyse après deux heures d'étuve. Preuve de l'anaphylaxie passive : positive, mort du cobaye.

Cinq autres observations de Drago sont calquées sur celle-ci. Ce sont des cas de vomissements habituels dont la nature anaphylactique est affirmée sur le résultat des examens de laboratoire.

Enfin certains cas d'accidents graves, mortels même, sont rattachés à l'anaphylaxie parce qu'ils paraissent déclanchés par l'ingestion de lait et hors de proportion avec la quantité ingérée. En voici un exemple :

OBSERVATION XII

Un cas mortel d'intolérance pour le lait de vache.

RIBADEAU-DUMAS et PRIEUR.

Société de Pédiatrie de Paris, 21 février 1922.

Il s'agit d'un nourrisson amené dans un état d'inanition accentuée. Le babeurre à la dose de 20 grammes par repas entraîne des vomissements et une chute de poids. L'enfant mis au sein va mieux. Remis au lait de vache à la faible dose de 10 grammes par biberon, l'enfant fut pris le troisième jour de vomissements incoercibles avec intolérance même pour l'eau. La thérapeutique instituée ne put empêcher la mort, qui survint le sixième jour après une perte de poids de 700 grammes.

A l'autopsie : cerveau gris hortensia avec thrombose des sinus et suffusions hémorragiques.

Bien que les épreuves de contrôle biologique n'aient pu être pratiquées, ce cas paraît aux auteurs devoir être rattaché à l'anaphylaxie.

OBSERVATION XIII

Observation résumée due à
M. PÉHU et LÉON NOVÉ-JOSSERAND.

G... de C..., né le 16 mars 1929.

Naissance sans incident : 3.630 grammes.

Dès les premiers jours a vomi.

A partir de trois semaines, a commencé à présenter une tuméfaction de l'estomac. A chaque tétée paraissait souffrir vivement. Se tordait. Selles normales. On a pensé à une intolérance pour le lait maternel.

10 juin 1929 : sevrage du sein de sa mère.

A reçu du lait desséché (Guigoz).

Pendant quelques jours : continuation des vomissements, des douleurs.

24 juin 1929. Brusquement : vomissements d'une abondance extrême et diarrhée violente : 7 selles par jour.

Continuation de cette agitation et de ces douleurs post-prandiales — remue — paraît vraiment mal à l'aise.

On a essayé successivement nourrice, bouillie d'aman-des, blédine : même intolérance.

Bientôt s'installe le tableau de l'*hypothrepsie* caractérisée.

Aucun signe de sténose pylorique — aucune onde péristaltique — appétit développé.

Même intolérance gastrique irréductible.

Devant cette persistance, on décide de recourir à la

méthode des injections sous-cutanées de lait stérilisé de vache (méthode de Weill).

On pratique une injection sous-cutanée de 1 cc., puis deux jours après deux, puis 3 cc. après deux jours.

Les deux premières injections ont été accompagnées au bout de quelques heures d'une fièvre, véritable état de shock, avec pâleur, pouls accéléré et petit signe de collapsus ayant nécessité une surveillance de tous les instants et l'emploi de toni-cardiaques.

Dès le lendemain du jour où a été fait la troisième piqûre, on a fait prendre à midi 60 grammes de lait de vache bouilli, coupé d'un quart d'eau. La tolérance a été complète. Aucun vomissement ; aucune agitation. A partir de ce moment, on a pu sans difficulté aucune réalimenter l'enfant.

Le 29 septembre 1929, donc à l'âge de quatre mois et demi, il pèse 5.900 grammes. Ne vomit absolument pas. Selles régulières.

15 novembre 1929. Va remarquablement bien. Pèse 6.825 grammes. Tolère parfaitement 110 grammes de lait plus 20 grammes de bouillon de riz, six fois par jour.

Actuellement : octobre 1940, en parfaite santé.

C'est un exemple type d'une intolérance des tout premiers jours de la vie, ayant causé des accidents digestifs aigus ainsi qu'une hypothermie à développement rapide, et remarquablement améliorée par les injections sous-cutanées de lait de vache (méthode d'Edmond Weill).

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE

Fréquence.

Remarquons d'abord que les observations ne sont pas nombreuses. En France, pendant la dernière décade, deux cas seulement ont été publiés (en 1933 et 1939). Tous les auteurs insistent sur ce point : *la grande anaphylaxie au lait est extrêmement rare*. Pour observer le grand ictus anaphylactique qui est le signe révélateur, il faut que soient réalisées deux conditions :

1° Que l'enfant se sensibilise ou soit sensibilisé au lait ;

2° Qu'une nouvelle introduction du lait anaphylactogène, après une période libre d'incubation, lui donne l'occasion de présenter un shock.

La première condition est rarement réalisée. Tous les enfants ne se sensibilisent pas au lait. Cela nous amène à étudier les facteurs apparents de la sensibilisation.

Hérédité.

Le facteur *hérédité* est mal connu. Dans la plupart des observations les antécédents manquent. Certains

auteurs accusent la tuberculose chez les parents, ou la syphilis (Barbier). La plus grande fréquence des manifestations anaphylactiques dans la descendance des tuberculeux ou des syphilitiques n'est pas démontrée.

Par contre, on trouve souvent dans les antécédents, des individus atteints de diathèse exsudative ou de troubles variés connus sous le nom de diathèse neuro-arthritique.

Le facteur le plus constant de beaucoup est la présence, dans les antécédents, de cas d'intolérance alimentaire. Souvent un interrogatoire poussé révélera que le père ou la mère n'aime pas le lait, qu'il a de la répugnance pour cet aliment, que le lait le rend malade. On apprendra qu'étant petit, il a été très difficile à élever, on a dû le changer plusieurs fois de nourrice. Outre l'intolérance au lait, les parents présentent souvent des intolérances multiples, aux œufs, aux produits de la mer, aux fraises, au chocolat. Le caractère familial est d'ailleurs démontré par la fréquence de l'anaphylaxie chez les enfants d'une même famille. Rappelons que les quatre observations de Finizio concernent deux fois deux frères. Nous citons l'observation de Bouchacourt (N° VIII) qui est un bel exemple de familialité.

Age.

Le Professeur Marfan indique que les accidents d'anaphylaxie s'observent surtout durant les deux premières années de la vie, particulièrement après

cinq ou six mois. Les docteurs Péhu et Bertoye indiquent leur fréquence dans la première enfance. Si l'on excepte le cas de Finizio, toutes les observations que nous avons retenues comme typiques concernent des enfants de moins de quatre mois. Cela n'a rien de surprenant ; comme Jean Chaptal le fait très justement remarquer à la suite de sa communication : *« L'intolérance suraiguë au lait de femme survient dans les premiers jours. Dans les cas tardifs les accidents sont moins graves »*. Ces accidents tardifs, moins graves, sont aussi beaucoup plus fréquents, c'est ce qui a fait admettre que l'anaphylaxie lactée se rencontre surtout après six mois. Elle dure jusqu'à quinze à dix-huit mois. On ne la rencontre plus dans la seconde enfance.

Antécédents personnels de l'enfant.

Les deux variétés d'anaphylaxie congénitale et acquise.

A) Parfois l'anaphylaxie se manifeste dès la naissance, après les premières tétées. La première absorption de lait est très mal supportée. On change le lait, l'enfant reprend du poids. On redonne le premier lait alors éclate le grand shock anaphylactique (Voir observation I).

B) Parfois l'enfant a été nourri au sein depuis sa naissance et n'a jamais été malade. Pour une raison variable on doit le sevrer. Le premier biberon de lait de vache déclenche des accidents dramatiques (voir observation II).

Dans les deux cas, il s'agit sans aucun doute d'*anaphylaxie congénitale*. Ces faits, qu'on observe tous dans les premiers mois, affectent presque toujours une allure très grave.

C) Dans d'autres cas, l'enfant a jouit pendant un certain temps d'une bonne santé, n'a pas eu de troubles digestifs, puis il tombe malade ; une gastro-entérite banale se déclare au cours d'une période de chaleur ; des troubles digestifs d'abord légers, apparus à la suite d'erreurs d'alimentation s'aggravent brusquement (les trois périodes de Barbier concernent des cas analogues) ; une maladie aiguë, n'affectant pas le tube digestif, une broncho-pneumonie par exemple a amené quelque perturbation dans le régime du nourrisson. A la reprise de l'alimentation éclatent brusquement des accidents d'anaphylaxie. Il s'agit là, sans aucun doute, d'*anaphylaxie acquise*. La maladie a permis la sensibilisation. L'intervalle libre correspond à la période de diète. La reprise du lait provoque le *shock*.

D) Il est des observations qu'on ne peut classer dans aucune des catégories précédentes : celles où le nourrisson n'a jamais bien supporté le lait. Depuis la naissance, l'enfant crie, vomit après chaque tétée, digère mal, a de la diarrhée ; il prend peu de poids. On essaye divers médicaments, on tente un traitement anti-syphilitique, rien n'y fait. Cependant on n'observe jamais de *shock* anaphylactique véritable jusqu'au jour où, après avoir supprimé le lait pendant quelques temps, on essaye de reprendre l'alimentation

première. A ce moment l'enfant présente des accidents d'une gravité extraordinaire.

S'agit-il d'anaphylaxie acquise ou congénitale ? On peut dire congénitale si l'on admet que les premiers accidents constituent des manifestations d'anaphylaxie. Au contraire, on doit dire acquise si l'on considère que l'anaphylaxie n'a existé qu'au moment où s'est produit le *shock*. Depuis la découverte des épreuves de laboratoire démontrant l'existence de la sensibilisation, les pédiâtres ont tendance à ranger les premiers accidents dans le cadre de l'anaphylaxie : petite anaphylaxie pour Lesné et Dreyfus, anaphylaxie chronique des auteurs italiens.

Valeur anaphylactogène des différents laits.

Dans notre pays deux laits seulement sont à la base de l'alimentation du nourrisson : le *lait de femme*, le *lait de vache* naturel ou modifié. Parmi les dix observations que nous avons retenues, le lait de femme seul est en cause cinq fois (Observation : I, III, VII, VIII, IX). Le lait de vache seul deux fois (Observations : V, VI), trois fois les nourrissons tolèrent aussi mal l'un que l'autre. Pouvons-nous nous autoriser de cette courte statistique pour conclure à la plus grande fréquence de l'anaphylaxie au lait de femme ? Nous ne le croyons pas. Si l'on envisage l'ensemble des cas d'anaphylaxie, plus ou moins caractéristiques publiés jusqu'ici, on constate au contraire que le lait de vache est incriminé beaucoup plus souvent que le lait de

femme. La contradiction n'est qu'apparente. Les cas les plus nombreux ont trait à l'anaphylaxie acquise, plus tardive, moins typique, qui se produit surtout avec l'allaitement artificiel. L'anaphylaxie congénitale se voit aussi bien chez les enfants au sein que chez les autres. L'anaphylaxie pour le lait de femme se produirait lorsque la nourrice et le nourrisson n'appartiennent pas au même groupe sanguin. (Al. Singer, de Vienne. *Monde Médical*, 1938).

Les *laits modifiés* sont parfois mieux tolérés que le lait de vache simplement bouilli, mais théoriquement après un shock anaphylactique grave, les enfants ne tolèrent *ni le lait de vache, ni ses dérivés* (babeurre, yoghourt...). En pratique on rencontre souvent une tolérance partielle pour le babeurre, caractérisée par la persistance des vomissements et de la paleur après chaque biberon, mais la régularisation des selles et une augmentation de poids satisfaisante.

Le *lait de chèvre* peut provoquer des accidents anaphylactiques. Il est très rarement employé dans l'alimentation des nourrissons.

Le *lait d'anesse* paraît jouir d'un privilège exceptionnel. Autrefois on l'employait systématiquement dès que le lait de femme ou le lait de vache ne donnaient pas toutes satisfactions. Jamais il n'a provoqué de shock anaphylactique. Hutinel seul a rapporté un cas de sensibilisation au lait d'anesse (Observation X), mais il indique bien que des erreurs répétées de régime en sont la cause. A quoi faut-il attribuer cette particularité du lait d'anesse ? Nous ne pouvons que

poser la question qui d'ailleurs a perdu de son intérêt depuis la disparition des anesses en France.

Tous *ces laits* qui provoquent des accidents graves chez les nourrissons anaphylactisés *sont bien supportés par des enfants normaux*. L'analyse chimique, le dosage des divers éléments ne décèle rien d'anormal.

Signalons à titre de curiosité que *la voie d'introduction* du lait est sans importance : Hutinel cite un cas d'accidents dramatiques à la suite d'un lavement de lait.

La dose de lait qui provoque les accidents est variable, très faible en général : une cuillerée à café. La gravité des accidents n'est pas proportionnelle à la dose de lait ingérée. Au contraire, dans les cas où l'on n'observe pas de shock véritable, cas où le diagnostic d'anaphylaxie est fait par le laboratoire, la dose de lait a son importance. Les accidents n'éclatent qu'à partir d'une certaine dose, variable avec chaque nourrisson (Langle, Verdier).

Enfin les accidents *se répètent* à chaque nouvelle ingestion de lait.

CHAPITRE V

SYMPTOMES — EVOLUTION — PRONOSTIC

Le tableau de la grande anaphylaxie au lait a été remarquablement tracé par Victor Hutinel dans son article de « La Clinique » 1908. « Il m'est arrivé plusieurs fois de voir apparaître, sur des sujets atteints de colite grave (choléra sec), lorsqu'ils avaient été améliorés par un traitement et un régime sévères, des symptômes redoutables de toxi-infection se produire à la suite de *l'ingestion d'une ou de plusieurs cuillères de lait* : alors les yeux s'excavaient et se cerclaient de bistre ; le nez se pinçait, la face prenait un aspect blafard ou plombé, les extrémités se cyano-saient et des éruptions érythémateuses ou urticariennes apparaissaient sur le visage, les bras, les jambes, les fesses. Le ventre se déprimait en bateau, le gros intestin contracté formait une corde, les selles devenaient bientôt glaireuses et sanglantes et souvent des accidents nerveux éclataient ».

L'analyse des symptômes fait ressortir les faits suivants :

Circonstances d'apparition.

Les accidents sont toujours déclanchés par l'introduction du lait dans l'organisme. Ils éclatent *immédiatement*, parfois pendant la tétée, souvent dans la demi-heure qui suit. Dans toutes nos observations où le temps est noté, les accidents se sont déclarés moins d'une heure après la tétée.

Valeur. - Fréquence des différents signes.

CRIS, AGITATIONS. Le Professeur Weill insiste beaucoup sur la fréquence des cris, troublant le sommeil de l'enfant — et celui des parents —. Ces cris traduisent sans doute la douleur éprouvée par l'enfant. Le simple contact du lait avec la muqueuse gastrique, peut-être par un phénomène d'anaphylaxie locale, paraît provoquer la douleur.

TROUBLES VASO-MOTEURS. Ils sont constants. Tous les observateurs ont été frappés par les modifications de l'aspect de l'enfant. Le faciès pâlit, devient terreux, les lèvres, les extrémités se cyanosent et se refroidissent.

TEMPÉRATURE. Les variations thermiques sont constantes. Le plus souvent il s'agit d'hyperthermie : 40°5 est le maximum rencontré dans l'observation II. Parfois au contraire, on observe de l'hypothermie : l'observation III mentionne une température de 35°3.

POULS. L'accélération du pouls, pour être constante, n'est pas très caractéristique. Les chiffres notés : 160, 180, dépassent à peine les limites normales des variations du pouls chez les nourrissons. Il faut accorder de la valeur à la faiblesse, à la disparition du pouls, associées à la chute brutale de la tension artérielle.

VOMISSEMENTS. Les vomissements anaphylactiques n'ont pas d'horaire fixe. Ils peuvent débuter immédiatement après la tétée, ou dans l'heure qui suit. Leur fréquence est variable ; parfois il s'agit d'une intolérance gastrique absolue. Les vomissements contiennent d'abord du lait, coagulé ou non (cela dépend de l'heure du vomissement) puis ils deviennent glaireux, bilieux. Ils peuvent exceptionnellement contenir du sang.

DIARRHÉE. La diarrhée est signalée dans toutes les observations. Son intensité est variable. Les selles sont suivant les cas : verdâtres, glaireuses, grumeleuses, assez souvent sanguinolentes (observations II, V, VI). Le ventre est toujours déprimé, douloureux à la palpation.

POIDS. La chute verticale de poids, hors de proportion avec la diarrhée et les vomissements est l'indice que les troubles digestifs produisent une répercussion profonde sur l'assimilation.

TROUBLES NERVEUX. Dans presque tous les cas on a observé des convulsions. Les signes méningés sont exceptionnels. Une seule observation (n° II) mention-

ne de la raideur de la nuque, mais pas de Kernig. La ponction lombaire n'a jamais été pratiquée et c'est une lacune regrettable.

TROUBLES URINAIRES. Peu de pédiatres ont examiné les urines des enfants au cours des accidents anaphylactiques. Cependant il eut été utile de rechercher systématiquement dans l'urine la présence d'albumine, de cylindres granuleux, de sucre. On sait en effet que l'intoxication digestive poussée au maximum qui constitue le substratum du choléra infantile, s'accompagne souvent d'altérations rénales (cylindrurie, glycosurie). Certes il n'est pas très facile de prélever des urines dans les phases aiguës ou suraiguës du shock anaphylactique. Néanmoins on peut y parvenir en utilisant le cathétérisme vésical. Mais généralement les recherches urologiques ne sont pas effectuées. Seule l'observation de Finkelstein, signale, lors du troisième essai d'alimentation au lait de vache, l'apparition d'albuminurie avec cylindrurie.

TROUBLES CUTANÉS. Nous n'insisterons pas sur l'érythème fessier qu'on rencontre chaque fois que les accidents d'anaphylaxie ont succédé à une période de diarrhée chronique.

Le prurigo-strophylus, si banal chez les nourrissons, paraît plus fréquent et plus intense dans les familles où les enfants supportent mal le lait.

Les rapports de l'eczéma avec la mauvaise tolérance du lait sont connus depuis longtemps. Très souvent on fait chez les eczémateux des essais de régime sans lait. A la reprise de l'alimentation lactée, les con-

ditions d'apparition de l'anaphylaxie alimentaire se trouvent réalisées. D'autre part les eczémateux peuvent présenter des shocks anaphylactiques. C'est par ce mécanisme que MM. Gaté, Dechaume, Croizat et Jean Michel, expliquent les accidents mortels qu'on observe parfois chez ces enfants. Mais dans les observations relatant les symptômes d'une grande anaphylaxie au lait, donc classées légitimement dans le cadre des shocks, nous n'avons pas trouvé un seul cas d'eczéma constitutionnel. Il y a donc indépendance entre les deux syndromes. Si, au cours des eczémas de cette variété, peuvent survenir des manifestations de shock, il est vraisemblable que celui-ci ne ressortit pas à l'antigène lait, mais qu'il est produit par un autre facteur.

L'*urticaire* est la seule manifestation cutanée caractéristique, presque pathognomonique. Elle est contemporaine du shock anaphylactique, elle n'est pas très fréquente, une seule de nos observations (n° II) en fait mention. Elle peut être remplacée par un équivalent mineur, le prurit, rarement noté, probablement parce qu'il attire moins l'attention.

Le groupement de tous ces signes, et surtout l'intensité que revêtent d'emblée les signes généraux, vont imprimer au shock son allure caractéristique. Dans les cas graves, le tableau est vraiment alarmant : le nourrisson est d'une paleur cireuse, sans pouls, lipothymique, la mort paraît imminente. Au contraire on voit assez souvent des shocks atténués. Les conditions d'apparition sont les mêmes, mais la réaction comporte seulement une grande paleur, des

cris, une modification thermique fugace, des signes digestifs passagers. Cette forme atténuée de shock a la même valeur que la forme grave tant au point de vue du diagnostic que du pronostic. On voit souvent les deux formes se succéder chez le même enfant. Les formes atténuées sont plus fréquentes avec les dérivés du lait (babeurre, farine lactée).

Evolution.

Peu d'observations donnent des précisions au sujet de la durée des accidents, sans doute parce qu'il est difficile d'en situer exactement la terminaison. Le Docteur Debbas (Observation II) signale que « après un jour de diète hydrique, tout rentre dans l'ordre ». Jean Chaptal (Observation III) a vu l'état de son petit malade devenir moins inquiétant au bout de trois heures la première fois, au bout de deux heures trente la fois suivante. Finkelstein (Observation V) met en relief la durée croissante des accidents : trente-six heures la première fois, puis quatre jours, sept jours, et neuf jours.

L'accès, toujours dramatique, peut se terminer par la mort. C'est rare. Nos observations contiennent trois cas de morts : celui de Leveuf et Vignes, très impressionnant, où la mort est survenue en seize heures ; celui de Finkelstein concerne un nourrisson hypotrophique, pesant à six mois 4.530 grammes et qui a fini par succomber après son quatrième shock. Le cas de Finizio concerne un enfant rachitique, de constitution chétive, qui meurt après le troisième grand

shock et une série de shocks atténués (babeurre et farine lactée). Enfin Halberstadt a publié un quatrième cas de mort : celui d'un nourrisson dont le jumeau présentait une intolérance manifeste au lait.

Dans la règle l'accès, quelle que puisse être sa gravité apparente, se termine heureusement et assez rapidement. Sorti de son shock anaphylactique, l'enfant conserve sa sensibilisation et toute nouvelle ingestion de lait risque de provoquer de nouveaux accidents. Toutes nos observations décrivent ces shocks itératifs. L'observation de Finkelstein met en lumière la gravité croissante de ces shocks dont le dernier se termine par la mort.

Chez les enfants traités par les méthodes antianaphylactiques la sensibilisation peut disparaître rapidement. Chez les autres, la guérison définitive survient presque toujours par atténuation spontanée de l'hypersensibilité. Les Docteurs Péhu et Bertoye indiquent qu'elle persiste rarement après la fin de la deuxième année, exceptionnellement on peut la retrouver pendant la seconde enfance.

Pronostic.

Le pronostic du shock anaphylactique sera basé sur l'état général de l'enfant et le numéro d'ordre du shock. Le premier accident chez un enfant bien portant guéri toujours rapidement.

Le pronostic de l'état d'anaphylaxie, devra tenir compte de l'âge de l'enfant : le très jeune âge étant un facteur de gravité. Enfin il faudra considérer la

variété d'anaphylaxie ; l'anaphylaxie congénitale est plus grave parce qu'elle survient chez des enfants plus jeunes qui, ultérieurement, seront plus difficiles à alimenter sans lait. Ces enfants fragiles, difficiles à nourrir, exigeront une surveillance médicale constante en attendant la période d'atténuation et de disparition spontanée de l'anaphylaxie.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

En raison de la rareté des cas ressortissant à la grande anaphylaxie au lait, le diagnostic clinique doit être porté exceptionnellement. Il est cependant des cas où il s'impose ; il est alors basé sur : les circonstances particulières et l'apparition brutale des accidents ; le tableau d'ensemble, l'intensité des signes généraux ; l'urticaire quand elle existe est un excellent signe en faveur de l'anaphylaxie.

Au moment du shock se produisent une série de modifications vasculo-sanguines, mises en évidence par le Professeur Widal et son école. Outre la chute de la tension artérielle, cette *crise hémoclasique* est caractérisée par : la leucopénie, l'inversion de la formule leucocytaire, la raréfaction des plaquettes, la baisse de l'index réfractométrique du sérum, l'hypercoagulabilité sanguine, la rutilance du sang veineux. La recherche de ces signes devrait permettre de déceler les états de shock fruste. Elle est rarement pratiquée et n'est pas d'une précision absolue : en effet, la tension artérielle des nourrissons est difficile à prendre. Le signe le plus caractéristique, la leucopénie demande à être « interprétée avec une extrême

prudence » (Langle), en raison des grandes variations de la formule leucocytaire chez les nourrissons.

Le plus souvent d'ailleurs, le shock est typique et révèle l'existence de l'anaphylaxie. Peut-on prévoir son apparition, faire le diagnostic de l'anaphylaxie « non extériorisée » (Péhu et Bertoye) ? A ce but correspondent les recherches de laboratoire les plus nombreuses. Les procédés qu'elles offrent permettent de déceler l'état d'hypersensibilité. Les épreuves de laboratoire sont très variées, autant que les hypothèses qui les ont fait naître.

L'état de sensibilisation est en rapport avec la *présence dans le sang d'albumines hétérogènes*. Pour mettre en évidence ces albumines Neuhaus, Kleinschmidt ont employé avec succès un antisérum. Finizio a trouvé dans le sang des précipitines, mais il reconnaît que précipitines et anticorps anaphylactiques sont deux choses différentes. La meilleure méthode pour déceler les anticorps anaphylactiques est certainement l'*épreuve de Prausnitz et Küstner*. Elle consiste à injecter dans la peau d'un individu normal un à deux dixièmes de centimètre cube de sérum du nourrisson soupçonné d'anaphylaxie. Vingt-quatre heures après on injecte l'allergène, soit au même endroit, dans le derme, soit à distance dans la peau ou dans le muscle. La réaction positive est marquée par une papule urticarienne blanche, entourée d'une aréole rouge, qui se développe à l'endroit où avait été déposé le sérum. Lorsque l'injection déchaînante a été faite à l'endroit du dépôt de sérum, la réaction se produit après quelques minutes ; si elle a été faite

à distance, ce qui est toujours préférable, la réaction met généralement dix à vingt minutes, exceptionnellement trente à quarante minutes à apparaître. Cette épreuve a été rarement utilisée pour déceler l'hypersensibilité au lait. Elle est surtout employée dans les allergies ovalbuminiques.

A l'heure actuelle on n'utilise plus, pour le diagnostic de l'anaphylaxie au lait, que trois sortes d'épreuves :

- 1° Les épreuves cutanées.
- 2° Le résultat de l'injection sous-cutanée.
- 3° La transmission de l'anaphylaxie passive au cobaye.

I. — Les épreuves cutanées.

LA CUTI-RÉACTION. Pour la première fois en 1910, la cuti-réaction a été appliquée par Schmidt au diagnostic de l'anaphylaxie au lait de vache chez les enfants.

En 1913, Kleinschmidt n'obtient pas par ce procédé de résultats appréciables.

En 1916, Talbot (de Boston) fait le diagnostic d'hypersensibilité lorsqu'il obtient une papule urticaire manifeste au bout de deux à dix minutes et disparaissant au bout d'une demi-heure à deux heures.

La même année White, modifie la technique de la cuti-réaction ; il fait un grattage des couches superficielles de l'épiderme.

En pratique la technique reste la suivante : Sur une petite scarification cutanée, on dépose une goutte du liquide à examiner, lait entier cru ou cuit, ou l'un des constituants du lait. On fait toujours à côté une scarification témoin.

De nombreuses recherches ont été entreprises sur la valeur à accorder à la cuti-réaction dans le diagnostic de l'anaphylaxie au lait. Signalons les travaux français de Weill et Gardère, Péhu et Bertoye, Charles Richet Fils et Renard, Widal, Abrami, Lermoyez, Pasteur Vallery-Radot et Haguenau. Tous arrivent à la conclusion formulée ainsi par Verdier dans sa thèse : « La cuti-réaction aux composants du lait, de même que la cuti-réaction au lait pur stérilisé ou au lait concentré, est trop infidèle pour nous permettre de porter un diagnostic certain, et donc à rejeter ».

L'INTRA-DERMO-RÉACTION a été appliquée pour la première fois au diagnostic de l'anaphylaxie par Fukuhara dans ses expériences sur des lapins et par Esch sur l'homme. Elle n'a pas donné à Kleinschmidt de meilleurs résultats que la cuti-réaction.

Greer (1917) dit avoir obtenu des résultats intéressants avec la lactalbumine.

Weill et Bertoye, qui ont pratiqué beaucoup d'intra-dermo-réactions au lait de femme ou de vache sur des enfants de zéro à deux ans, n'ont pu déduire de leurs expériences aucune règle constante. Il en est de même pour Verdier : « Ces résultats... prouvent indiscutablement que les réactions proviennent, non d'une sensibilisation préalable, mais d'une irritation de derme par injure directe due au lait stérilisé ».

Aussi conclut-il : « *En résumé, malgré la diversité des modalités employées, l'intra-dermo-réaction, pas plus que la cuti-réaction ne nous a offert la possibilité de diagnostiquer l'état d'anaphylaxie d'un sujet donné* ».

II. — Les résultats des injections sous-cutanées.

Il semble que le Professeur Marfan ait été le premier à attirer l'attention sur la valeur de la « *sous-cuti-réaction* » au point de vue diagnostic. La technique consiste à injecter sous la peau un quart de centimètre cube à un centimètre cube de lait stérilisé. Une réaction positive se traduit, au bout d'un quart d'heure à une demi-heure par l'apparition d'une réaction générale, intense et persistante.

Ce fait a l'avantage d'être en parfaite concordance avec les données scientifiques : si l'ingestion de lait suffit dans les cas de grande anaphylaxie, à déclencher des accidents dramatiques, l'injection sous-cutanée doit déclencher le shock beaucoup plus sûrement encore. Aussi Marfan écrit « Il semble difficile qu'on puisse imputer des accidents à un état d'anaphylaxie pour le lait de vache si une injection sous-cutanée de lait ne détermine pas de réactions vives ».

Le seul reproche qu'on puisse faire à cette méthode est son défaut d'innocuité. Weill-Hallé, en pratiquant chez un nourrisson de treize mois une injection sous-cutanée de un centimètre cube de lait, a vu survenir « des accidents d'une violence extrême avec éternuements, toux spasmodique, vomissements, état lipothy-

mique et cyanose persistante pendant deux jours ». Nous avons cité parmi nos observations celle de M. Génévrier où une injection sous-cutanée pratiquée à titre thérapeutique a déclenché un shock violent. Pour cette raison le Professeur Marfan conseille : « Pour déceler un état anaphylactique il semble préférable de recourir d'abord à l'épreuve de l'anaphylaxie passive. Mais lorsque le résultat est douteux, ou lorsqu'on se trouve dans l'impossibilité matérielle de l'employer on peut recourir alors aux injections de lait, en agissant avec une extrême prudence ».

III. — Transmission au cobaye de l'anaphylaxie passive.

Cette épreuve est basée sur ce fait expérimental : lorsqu'on injecte à des animaux neufs, du sérum d'animaux anaphylactisés, on communique aux animaux ainsi traités, une hypersensibilité spécifique, les rendant en quelque sorte semblables aux animaux activement anaphylactisés.

Cette méthode, utilisée d'abord pour le diagnostic des intolérances médicamenteuses, puis des anaphylaxies alimentaires, a été appliquée par Hoobler en 1916 au diagnostic de l'anaphylaxie au lait des nourrissons.

Schultz et Larson, en 1918, n'obtinrent que des résultats inconstants.

La technique est maintenant bien précisée : on prélève 10 cm³ de sang, soit au moyen de ventouses scarifiées, soit par ponction du sinus longitudinal supé-

rieur. Le sérum obtenu par centrifugation est injecté dans le péritoine d'un cobaye. Il faut injecter 1 à 6 cm³ de sérum. Après vingt-quatre ou trente-six heures : trépanation sur la partie antérieure du crâne, et injection de 1/20 de cm³ de lait, mesuré à la seringue de Barthélemy et injecté avec une aiguille fine à biseau court, qu'on fera pénétrer de quelques centimètres. Occlusion à la paraffine. Une réaction positive se traduit au bout de quelques minutes par un violent shock anaphylactique et souvent par la mort du cobaye.

Ce procédé apparaît à Verdier comme « le seul pratique, constant et sûr » pour diagnostiquer chez le nourrisson l'anaphylaxie majeure ou mineure au lait.

Ces deux dernières méthodes : anaphylaxie passive et sous-cuti-réaction se partagent encore actuellement la faveur des pédiatres. Cependant aucune n'est passée dans la pratique courante. On est obligée d'y avoir recours dans les cas d'anaphylaxie mineure. Mais dans le cas d'anaphylaxie majeure, l'analyse des signes cliniques doit permettre le diagnostic.

Diagnostic différentiel.

D'ailleurs les affections qui peuvent prêter à confusion ne sont pas très nombreuses.

CHEZ LE NOUVEAU-NÉ, l'importance des vomissements, l'atteinte de l'état général, peuvent faire penser à une occlusion par malformation, à un spasme

congénital du pylore (l'hypertrophie vraie du pylore se manifeste rarement avant trois semaines) l'observation I nous fournit les signes différentiels : dans l'anaphylaxie le ventre n'est pas ballonné ; le lavage d'estomac ne ramène pas de liquide.

CHEZ LE NOURRISSON deux affections aiguës peuvent prêter à confusion : l'entéro-colite dysentérique et le choléra infantile. Le diagnostic n'est pas toujours évident. MM. Marfan et Lemaire écrivent dans leur livre, *Les maladies du nourrisson*, p. 378 : « On peut confondre certaines formes graves d'accidents anaphylactiques pour le lait de vache avec le syndrome cholériforme. En effet, dans les deux cas existent les vomissements, la diarrhée, le faciès cholériforme, la faiblesse du pouls, les troubles respiratoires, la tendance au collapsus et à l'algidité. Mais dans les accidents d'intolérance au lait, il n'y a pas de signes de déshydratation ».

Plus loin, p. 291, les mêmes auteurs énumèrent les signes communs à l'entéocolite dysentérique et aux accidents d'anaphylaxie : Mêmes évacuations muco-hémorragiques, vomissements, état syncopal, tendance au collapsus. Les auteurs considèrent que le diagnostic ne peut être fait que par l'évolution : la suppression de l'allergène lait amène une guérison rapide quand il s'agit d'anaphylaxie.

Nous allons maintenant envisager les différences et les rapports qui existent entre l'idiosyncrasie, l'intolérance et l'anaphylaxie.

ANAPHYLAXIE ET IDIOSYNCRASIE. Les auteurs rangent sous le titre d'idiosyncrasie les observations où l'on ne peut mettre en évidence une phase de sensibilisation. L'enfant a apporté en naissant son idiosyncrasie pour le lait. Le lait peut provoquer chez lui un shock qui a cliniquement les caractères du shock anaphylactique et hématologiquement ceux du shock colloïdoclasique de Widal. Peut-on assimiler cette susceptibilité propre de l'individu à l'anaphylaxie ? Richet Père le nie : « Il ne me paraît pas cependant qu'on ait tout à fait le droit d'assimiler ces faits à l'anaphylaxie ; car où serait la limite ? Comme bien évidemment la vulnérabilité des divers individus à un poison ne peut être la même, on ne voit pas quelles pourraient être les justes démarcations entre la vulnérabilité individuelle et l'anaphylaxie proprement dite. Il en est ainsi d'ailleurs pour toutes les questions dont on veut connaître avec une précision dernière le mécanisme profond. A la limite toute détermination est impossible ».

Pagniez, au contraire, fait remarquer que : « Dans certaines conditions, l'hypersensibilité, même à la première introduction d'antigène est si évidente, si absolument superposable à la véritable anaphylaxie que force est bien d'accepter certain de ces faits dans le groupe des manifestations anaphylactiques ».

La plupart des auteurs approuvent cette assimilation et l'expliquent ainsi : il s'agit là d'un cas particulier d'anaphylaxie passive transmise. La démonstration de la transmission héréditaire de l'anaphylaxie est faite depuis longtemps (Otto, Rosenau et

Anderson). Le Professeur Weill explique le mécanisme de la sensibilisation de la façon suivante : Pendant la gestation, certaines femmes resorbent le produit de leur sécrétion mammaire, élaborent ainsi des anticorps anaphylactisants et les transmettent au fœtus par le placenta, en sorte que, lorsque l'enfant vient au monde, il est dans les conditions de l'anaphylaxie passive pour le lait de femme.

Quelle que soit la part de vérité contenue dans cette hypothèse, il semble que l'on puisse supprimer la barrière que les auteurs français ont longtemps maintenue entre anaphylaxie et idiosyncrasie.

ANAPHYLAXIE ET INTOLÉRANCE. — Le problème de l'intolérance est plus complexe. L'intolérance constitue un cadre très vaste et mal délimité. Certains médecins y font entrer beaucoup de faits disparates. Dès qu'un nourrisson a quelques troubles digestifs ou cutanés (diarrhée prandiale, vomissements habituels, eczéma...) ils parlent d'intolérance au lait.

La plupart des pédiatres, ayant éliminé du cadre de l'intolérance les faits ressortissants à l'anaphylaxie, décrivent une intolérance au lait non anaphylactique dont ils donnent des descriptions diverses.

Voici une observation d'intolérance du Professeur Marfan (*Traité de l'Allaitement*, 1930) : Enfant de deux mois et demi, élevé par une nourrice du Nivernais. Le lait de la nourrice est normal et donne de façon régulière. L'enfant a chaque jour six à sept selles vertes, glaireuses, semi-liquides. Le poids augmente de dix à quinze grammes par jour. L'enfant est gai, sans température.

La famille reprend l'enfant et le met à l'allaitement artificiel. La diarrhée disparaît. La nourrice prend un autre nourrisson qui prospère et n'a pas de diarrhée.

Remarquons dès maintenant qu'il existe une contradiction entre cette phrase et celle que le Professeur Weill écrit à propos de la technique de la désensibilisation : « ...continuer les injections jusqu'à ce que survienne une *réaction*. Dès qu'elle est produite... »

Actuellement les pédiatres ont tendance à considérer que les troubles présentés par certains nourrissons, en dehors de tout shock anaphylactique, relèvent déjà d'une anaphylaxie non extériorisée. C'est pourquoi ils donnent au laboratoire la clef du diagnostic ; si les épreuves sont positives, il s'agit d'anaphylaxie.

Que conclure ? Il existe sûrement une grande anaphylaxie qui possède une individualité clinique, car elle se manifeste toujours et parfois très rapidement par de grands shocks.

Il existe cliniquement une syndrome d'intolérance au lait et les descriptions du Professeur Weill gardent toute leur valeur. Que cette intolérance traduise parfois une anaphylaxie non extériorisée, qu'il s'agisse d'une anaphylaxie mineure, c'est possible. Nous pouvons reprendre à ce sujet la phrase de Richet : « A la limite, toute détermination est impossible. »

Remarquons que la grosse difficulté vient de ce que, en clinique, les faits ne se déroulent pas avec la même précision scientifique qu'au laboratoire. Il

y a des faits qui nous échappent, que nous ne savons pas interpréter.

Relisons l'observation de Chaptal (N° III). Pendant quinze jours l'enfant a pris cinq tétées et un biberon de lait de vache. Le seizième jour, ce biberon est composé de lait desséché. Ce fait ne devrait avoir aucune importance puisque c'est pour le lait de sa mère que l'enfant a de l'anaphylaxie. Cependant ce jour-là l'enfant présente pour la première fois un grand shock anaphylactique. Pourquoi ne l'avait-il présenté quinze jours plus tôt ?

Weill et Gardère donnent de l'intolérance la description suivante (Le lait, pp. 409, 719, 795) :

Début : Variable, parfois à une période très rapprochée de la naissance.

Les *vomissements* ouvrent la scène. Ils constituent le « signal symptôme » de l'intolérance (Gaujoux). Plus rarement ils apparaissent au bout de plusieurs semaines ou de plusieurs mois. Malgré l'absence de troubles digestifs apparents, le *poids* augmente peu ou irrégulièrement, l'enfant est agité, crie fréquemment, dort mal.

On voit souvent l'intolérance *s'aggraver progressivement*. Lorsqu'elle est bien caractérisée, on voit chaque tétée s'accompagner de *cris*, agitation, pâleur de la face, raideur des membres et du tronc. Cet état dure quelques minutes et cesse après le vomissement. Les auteurs décrivent des formes de l'intolérance, graves, moyennes ou bénignes; ils donnent les caractères communs avec l'anaphylaxie :

Absence de toute cause définie.

Inefficacité des traitements habituels.

Disparition des accidents par suppression du lait.

Réapparition à chaque tentative de reprise du lait.

Ils indiquent aussi les caractères différentiels :

L'intolérance au lait s'observe aussi bien dans l'allaitement au sein que dans l'allaitement artificiel.

Il n'existe pas de troubles digestifs antérieurs.

On ne trouve pas de période de préparation ou de sensibilisation de l'organisme.

L'immunité obtenue par les injections de lait est durable, alors que dans l'anaphylaxie, la désensibilisation par l'emploi de petites doses d'antigène serait passagère.

Jamais on n'observe de shock succédant à une première injection de lait.

D'autre part, le laps de temps qui correspond à la période d'incubation de l'anaphylaxie est ici très court. A quinze heures, l'enfant a pris le sein sans incidents; à dix-huit heures le biberon. Lorsqu'il reprend le sein à vingt et une heures, le shock se déclenche. Il a suffi d'un intervalle de six heures. Or cet intervalle de six heures sans prendre de lait maternel était imposé à l'enfant toutes les nuits. Chaque matin, la première tétée aurait dû déclencher un shock anaphylactique.

Il est certain que dans la production du shock interviennent des facteurs que nous ne connaissons pas. On s'est occupé récemment des influences atmosphé-

riques. Les shocks sont plus fréquents pendant certaines périodes, juste avant les orages... Il n'est pas encore possible de donner à tous ces faits une explication scientifique. Les recherches actuelles sur le rôle du *système neuro-végétatif* dans la pathogénie du shock anaphylactique y parviendront peut-être.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

La thérapeutique de la grande anaphylaxie au lait consiste essentiellement à trouver au nourrisson un régime qui ne provoque pas de manifestations anaphylactiques.

Auparavant nous envisagerons brièvement le traitement d'urgence au cours du shock. Il est banal et ne se distingue en rien du traitement d'une gastro-entérite grave. Les indications à remplir sont les mêmes ; il faut réchauffer l'enfant, le réhydrater, lutter contre le collapsus, mettre au repos le tube digestif. C'est pourquoi on emploiera les bains chauds, au besoin sinapisés, les injections de sérum physiologique (formule de Ringer), les dérivés du camphre, per os ou en injections sous-cutanées. Si la tolérance gastrique le permet on donnera des boissons stimulantes telles que le thé léger au rhum. Nous devons insister seulement sur l'intérêt d'une thérapeutique à base d'adrénaline, dont on connaît l'efficacité dans toutes les manifestations d'ordre anaphylactique. On la prescrit soit per os, dix à quinze gouttes par jour, soit en injections sous-cutanées profondes, un quart de milligramme.

Signalons aussi que devant l'intensité que revêtent parfois les éruptions urticariennes qui, par le prurit qu'elles occasionnent compromettent le repos de l'enfant, on se trouvera bien des frictions alcoolisées suivies de poudrages légers. On pourra également prescrire une potion à base de bromure.

Le véritable traitement commence lorsque le nourrisson est sorti de son état de shock. Ayant supprimé le lait qui a été toxique pour l'enfant, le médecin devra le remplacer, toutes les fois que c'est possible par un autre lait. Si c'est impossible on aura recours aux méthodes anti-anaphylactiques ou aux régimes sans laits.

Choix du lait.

Dans la plupart des cas, l'accident a été causé par le lait de vache. *Le lait de femme* est le plus indiqué, mais difficile à trouver. Nous ne pouvons parler que pour mémoire du lait d'ânesse qui était autrefois employé dans ces cas. Le lait de chèvre, plus difficile à digérer, sera en outre rejeté en raison des dangers de mélitococcie. On se trouve donc dans l'obligation d'employer le lait de vache, mais après l'avoir modifié. L'idéal est de faire subir au lait, une préparation qui supprime son pouvoir antigénique. On emploie pour cela des moyens physiques et chimiques. Le chauffage à 130° obtient ce résultat, probablement par modification de l'état physico-chimique des molé-

cules. L'action du suc pancréatique, en brisant les molécules, supports du pouvoir toxique, produit le même effet. Cliniquement on doit des succès au *lait pancréatisé* de Nobécourt et Bize, ou aux *poudres de lait*, et cependant seules les poudres préparées par le procédé des cylindres sont portées aux environs de 130° ; les poudres obtenues par le procédé du brouillard n'ont pas dépassé la température de 65° et donnent d'aussi bons résultats.

Certains laits dont on a simplement modifié la quantité et l'état physique des albumines sont quelques fois tolérés. C'est le cas du *lait de calcium* de Moll et Stranšky.

Si le nourrisson ne supporte aucun de ces laits, on devra essayer le *babeurre*. Nous avons vu que cet aliment avec sa caséine très divisée, son acide lactique, sa faible teneur en graisse est souvent toléré par les nourrissons en assez grande quantité. Si la courbe de poids est satisfaisante, l'usage des soupes de babeurre pourra être continué longtemps, à condition d'ajouter au régime les vitamines nécessaires, sous forme d'huile de foie de morue et de jus de citron.

Anti-Anaphylaxie.

Il est des cas où tous les laits et leurs dérivés produisent des accidents. Que faire alors ? Recourir à une alimentation sans lait ? On peut s'y résoudre assez facilement si l'enfant approche de huit mois. S'il a moins de six mois, la décision est plus délicate à

prendre. Il existe des procédés qui permettent de désensibiliser l'organisme. Ils ont été particulièrement étudiés dans le laboratoire et sous la direction de Besredka qui les a appliqués aux cas d'anaphylaxie humaine. Le principe consiste à user la réaction de l'organisme par de petites doses d'antigène introduit par voie digestive ou par voie parentérale.

TECHNIQUE DE LA DÉSENSIBILISATION PAR VOIE DIGESTIVE.

Après vingt-quatre heures de diète hydrique on donne dans un peu d'eau une goutte du mélange suivant :

Lait	2 gouttes
Sérum artificiel	18 gouttes

Aux repas ultérieurs on double cette dose de 1/10^e de goutte de lait, de manière que l'enfant prenne successivement, 2/10, 4/10, 8/10 de goutte, puis au cinquième repas une goutte, au sixième deux gouttes et à la fin du deuxième jour une cuillerée à café de lait. On reste à cette dose plusieurs repas et on ne l'augmente que peu à peu. Mr. Marfan conseille pour en faciliter la digestion de donner dix minutes avant les repas, une cuillerée à café d'eau à laquelle on aura ajouté deux à trois gouttes de lait. On arrive ainsi, dans les cas heureux à faire tolérer à la fin du troisième jour 40 à 50 grammes de lait par repas. Il n'y a plus qu'à se rapprocher par paliers de l'alimentation normale. La réussite sera favorisée si l'on a soin de prescrire des substances anti-anaphylactisantes : peptones (Pagniez et Valléry-Radot), hyposulfite (Ravault et Lumière), des ferments digestifs (Lesne).

TECHNIQUE DE LA DÉSENSIBILISATION PAR VOIE PAREN- TÉRALE.

Elle a été fixée depuis 1920, par le Professeur Weill. On utilise le lait de vache, stérilisé à l'autoclave, ou le lait de femme recueilli aseptiquement et on injecte sous la peau du ventre la première fois cinq gouttes de lait dilué dans un demi centimètre cube de sérum artificiel, la deuxième fois dix gouttes, et on continue ainsi jusqu'à ce que survienne une réaction (température, parfois tous les signes de shock anaphylactique). Dès qu'elle est produite, le sujet, dit le Professeur Weill, est désensibilisé, et tolère le lait qu'on donne par doses croissantes en débutant par une cuillerée à café.

RÉSULTATS DE CES MÉTHODES.

Tentantes par leur simplicité, ces méthodes n'ont cependant pas conquis tous les pédiatres. On les accuse de n'être pas sans danger. Si la désensibilisation par voie digestive n'a jamais provoqué de shock grave, les injections sous-cutanées de lait peuvent causer des réactions impressionnantes : telles celles que M. Génévrier a publié à la Société de Pédiatrie de Paris, le 18 mai 1920. La mort même a pu être observée, non pas chez un enfant, mais chez un vieillard asthmatique dont MM. Bouchût et Bonnafé ont rapporté l'observation.

Les résultats sont très variables et imprévisibles, ce qui explique sans doute les différences d'apprécia-

tion entre les pédiatres. On observe des succès éclatants : c'est le cas de M. Genévrier. Le Professeur Weill a guéri de nombreuses intolérances. On observe aussi des échecs complets. Il semble qu'on n'ait pas attaché assez d'importance aux succès partiels, c'est-à-dire les cas où l'enfant paraît désensibilisé tant qu'on lui donne le lait par cuillerées à café, et présente un shock dès qu'on augmente les doses. Ce résultat n'est cependant pas négligeable. Nous verrons quel appoint précieux il apporte aux régimes sans lait.

Les régimes sans lait.

C'est à eux qu'on aura recours en cas d'échec des méthodes précédentes. Les pédiatres modernes ont réussi à faire vivre et croître des nourrissons sans utiliser leur aliment naturel : le lait. Leurs succès a consisté à trouver un régime qui puisse être prolongé des mois sans entraîner de troubles. Pour remplir cette condition il faut qu'il fournisse tous les éléments contenus dans le lait de femme. Jean Cathala a précisé qu'il doit :

Couvrir les besoins énergétiques de l'organisme et fournir le surplus nécessaire à la croissance.

Il doit être complet en matériaux alimentaires (sels minéraux, lipides, glucides et protides). Il est nécessaire de respecter les valeurs biologiques des différents acides aminés.

Il doit être équilibré et respecter les rapports entre les différents constituants du régime.

Il doit contenir des vitamines.

Il doit apporter la quantité d'eau dont le nourrisson a un besoin absolu, soit 150 grammes par kilo de poids.

Il doit tenir compte enfin du jeune âge du sujet et être liquide ou semi-liquide.

Il est facile d'apporter les *glucides* nécessaires. On utilise les farines de céréales. Les farines maltées sont les mieux supportées par les jeunes enfants.

Les *lipides* seront fournies par le beurre et l'huile de foie de morue qui a l'avantage d'apporter les facteurs lipo-solubles.

Tout le problème consiste à apporter des *protides* contenant les divers acides aminés nécessaires à la croissance. Les quantités seront déterminées par la loi du minimum de Mme Randoïn : « La quantité nécessaire et suffisante d'une albumine donnée qui doit figurer dans la ration d'un animal est déterminée par le pourcentage auquel l'acide aminé indispensable entre dans la constitution de cette albumine ».

Sans entrer dans le détail des recherches biologiques, nous indiquerons rapidement comment on a résolu le problème de l'apport des protides.

LES PROTIDES ANIMAUX ont été les premières employées. Elles permettent une croissance satisfaisante, bien qu'on constate au début un fléchissement de la courbe pondérale. Hamburger le premier, en 1923, a pu remplacer les protides du lait par celles du foie de veau. A sa suite d'autres médecins, Roedel, Popora,

Gruneberg, Epstein, ont essayé ces régimes. Epstein a utilisé la cervelle de veau. En France, Marfan emploie la soupe à la viande. Moll et Stransky font entrer dans la composition de leurs puddings les protéides de l'œuf.

Ces régimes ne vont pas sans inconvénients. Ils exigent de longues préparations culinaires, difficiles à réaliser en dehors de l'hôpital. Lorsqu'on essaye de les faire absorber, on se heurte souvent de la part des enfants, à une répugnance invincible. Les albumines animales donnent dans l'intestin des putrefactions ; enfin il arrive que l'organisme se sensibilise à leur égard (surtout avec les régimes à base d'œuf). Ces raisons ont restreint l'emploi des aliments azotés d'origine animale et ont amené à chercher dans les végétaux les albumines nécessaires à l'équilibre des régimes sans lait.

LES PROTIDES VÉGÉTALES utilisées sont de deux sortes : l'amande et les farines d'aleurone.

Le *lait d'amande* de Moll n'est pas absolument exempt des éléments du lait. En effet, à l'émulsion d'amandes on ajoute du petit lait au calcium. En pratique cette préparation est bien acceptée par les intolérants au lait, mais l'expérience clinique montre qu'elle est digérée assez lentement. Il est difficile d'en donner toutes les trois heures. Elle convient parfaitement pour le dernier biberon de la journée.

Les farines d'aleurone (soja ou tournesol) sont toujours employées associées à la crème de riz et sous forme de bouillies maltees. Les recherches biologiques montrent que ces farines ne contiennent pas

en quantité suffisante les acides aminés nécessaires à la croissance. Aussi lorsqu'on désire les employer de façon prolongée, il faut y ajouter du beurre, de l'huile de foie de morue, du jus de fruits frais et de petites quantités de levure de bière. Ainsi complété ce régime est équilibré et peut être continué pendant plusieurs semaines comme l'ont montré Ribadeau-Dumas et Willemin-Clog.

Ce bref aperçu montre la difficulté qu'on rencontre pour supprimer complètement le lait de l'alimentation. Tous les pédiatres français insistent sur la transformation radicale qu'on observe dès qu'on ajoute au régime la plus petite quantité de lait. C'est dire tout l'intérêt des méthodes anti-anaphylactiques qui très souvent permettent d'obtenir une désensibilisation suffisante pour que le nourrisson tolère ensuite les traces de lait nécessaires pour équilibrer son régime.

CONCLUSIONS

I. — La grande anaphylaxie au lait, dont les manifestations cliniques peuvent être exactement superposées à celles de l'anaphylaxie obtenue expérimentalement est très rare.

II. — Elle possède une individualité clinique qui, même sans épreuves de laboratoire, permet d'en formuler le diagnostic.

III. — Celui-ci est basé principalement sur les *circonstances d'apparition* du shock :

— Evolution en trois périodes :

Première période où le lait est bien ou mal supporté.

Deuxième période pendant laquelle l'usage du lait est suspendu.

Troisième période où la reprise du lait déclanche les accidents.

— Les accidents se produisent même pour une minime quantité de lait, et leur gravité ne dépend pas de la quantité de lait ingérée.

— Ils se reproduisent à chaque nouvelle introduction de lait dans l'organisme.

— Ils surviennent quelle que soit la voie d'introduction du lait : orale, rectale ou sous-cutanée.

— Le lait qui provoque les accidents présente cependant une composition normale ; il est bien toléré par d'autres nourrissons.

— Les accidents sont précoces : quelques minutes à une heure après l'ingestion ; en général plus ils sont précoces, plus ils sont graves.

— Les accidents revêtent une gravité d'autant plus grande que l'enfant est plus jeune.

Parmi les *signes cliniques*, il faut surtout retenir l'importance des signes généraux, l'effondrement de la tension artérielle, la chute presque verticale du poids, les éruptions en forme d'urticaire.

IV. — Au point de vue du traitement, il faut retenir l'intérêt qu'il y a à ne pas supprimer complètement le lait du régime de l'enfant. Les méthodes anti-anaphylactiques permettent d'obtenir ce résultat.

Vu :

Le Doyen,
JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,
MOURIQUAND.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 12 Novembre 1940

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et FLANDIN. — Diagnostic de l'anaphylaxie humaine par transmission de l'anaphylaxie passive au cobaye. *C. R. Soc. de Biologie*, 25 octobre 1912.
- ARTHUS (M.). — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *Société de Biologie*, 1903, p. 817.
- De l'anaphylaxie à l'immunité (1921).
- ASHBY (H. T.). — Acute sensibilization in infant to cow's milk protein. *Arch. dis. childhood*, 4 p : 264-269, octobre 1939.
- AULAGNIER. et LAMBERT (Mlle). — L'emploi d'une alimentation sans lait dans la première enfance. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 avril 1932. Page 223.
- BAIZE. — Technique et indications de quelques régimes sans lait et régimes complexes dans la première enfance. *Bulletin Médical* du 27 juillet 1935, page 523.
- BAR. — Intolérance d'un nourrisson pour le lait de femme et remarques sur l'intolérance que manifestent certains nourrissons pour certains laits. *L'Obstétrique*, Paris, avril 1903.
- BARBIER. — Anaphylaxie pour le lait de vache chez les nourrissons. *Archives de Médecine des Enfants*, juillet 1910, page 499.
- BARNATHAN. — De l'anaphylaxie alimentaire. — Etude clinique et expérimentale. *Thèse*, Paris, 1910-1911.
- BELFRAGE (H.). — Idiosyncrasie to cow's milk. *Svenska lak-tidning*, 28, p. 559-562, avril 1931.

BESREDKA. — De l'anaphylaxie lactée. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1909, p. 166.

— *Le choc anaphylactique et la désensibilisation*. Masson, éd., Paris, 1930.

BEVERINI (A.). — Intolérance au lait et son traitement avec les injections de lait. *Pediatrics*, 43, pages 1227-1253, novembre 1935.

BOISSERIE, LACROIX et PÉRY (G.). — L'ictère des nouveau-nés, symptôme de l'intolérance au lait de vache. *Gazette Médicale de France*, pages 140-143, avril 1931.

BOUCHACOUR. — Observation d'intolérance d'un enfant vis-à-vis du lait de sa mère. *L'Obstétrique*, Paris, avril 1903.

BOUCHUT et BONNAFÉ. — Un cas de mort par injection de lait. *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 8 mai 1922.

BRAY (G. W.). — Recent advances in allergy. London, 1931.

CARRARA (N.). — Anaphylaxie due to cow's milk ; clinical and experimental study with special reference to diagnostic test. *Pediatrics*, 42, pages 1296-1321, novembre 1934.

CASTAIGNE et GOURAUD. — Anaphylaxie et intoxication alimentaire. *Journal Médical Français*, septembre 1910.

CATHALA (Jean) et VERMOREL (M.). — Le problème de l'alimentation sans lait dans la première enfance. *Presse Médicale*, 15 décembre 1928.

CATHALA (J.), DUCAS (P.) et NETTER (A.). — Eczéma et œdème causés par l'intolérance au lait. *Bulletin Société de Pédiatrie de Paris*, 31, p. 224-229, mai 1933.

- CHAPTAL (J.). — Accidents suraigus d'intolérance au lait maternel survenus brusquement au quatrième mois de l'allaitement. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris*, mars 1933.
- CHAUVIRÉ (A.). — Contribution à l'étude de l'alimentation du nourrisson en dehors du lait et de ses dérivés immédiats. *Thèse*, Lyon, 1929.
- CROUZEL (E.). — Protéinothérapie chez les enfants présentant de l'allergie au lait maternel. *Revue de Pathologie comparée*, 32, pp. 679-680, juin 1932.
- CRUVEILHIER. — Procédé de vaccination sub-intrante de Besredka appliqué à l'anaphylaxie lactique. *Société de Biologie*, 1911, T. 70, n° 4.
- CUMMING (W. M.). — Extreme hypersensitiveness to cow's milk protein in infant. *Arch. dis. childhood*, 3, pages 296-299, décembre 1928.
- DEBBAS. — Un cas d'anaphylaxie au lait de vache et de femme. *Paris Médical*, 22 mai 1926.
- DOMELA (M.). — Etude sur les régimes lactés restreints en diététique infantile. *Thèse*, Paris, 1930.
- DRAGO (A.). — *L'anafilassi alimentare nel bambino*. Roma, 1924.
- EICHELBERGER. — Evaporated milk in allergy. *Mod. Hospital*, 51, p. 94, octobre 1938.
- FEER. — De l'intolérance idiosyncrasique pour le lait de vache chez le nourrisson. *Société Suisse de Pédiatrie*, juin 1913.
- FINIZIO. — Anafilassi familiare per il latte di muca. — Tentative di terapi antianafilattica. *La pediatria*, septembre 1911.
- FINKELSTEIN. — Le lait de vache comme cause d'accidents aigus de la nutrition chez les nourrissons. *Monats. für Kinderh.*, 1905.

- FOD (A.). — Anaphylaxis to cow's milk in infants. *Pediatrics d. med. prat.*, 8, pages 538-545, septembre 1933.
- GANGHOFNER et LANGER. — *Bulletin Institut Pasteur*, 1904, page 922.
- GORTER (E.). — Idiosyncrasie to cow's milk. *Nederl. tijdschr. V. Geneesk.*, 75, pages 5192-5196, octobre 1931.
- GENÉVRIER. — Vomissements anaphylactiques chez un nourrisson. Traitement par les injections de lait. *Société de Pédiatrie*, 18 mars 1920.
- GREER. — The intradermal réactions of infants suffering from gastro-enteritis. *Arch. of Pediatrics*, novembre 1917, page 810.
- GYORGY (P.), MORO (E.) und WITEBSKY (E.). — Weitere Beobachtungen über trophallergische Hautempfindlichkeit im frühen Kindesalter. *Klin. Wochenschr.*, 2 août 1930.
- Milchantikörper im serum von Säuglingen. *Klin. Wochenschr.*, 2 mai 1931, pages 821-823.
- HALBERSTADT. — Sur l'idiosyncrasie des nourrissons vis-à-vis du lait de vache. *Archiv. für Kinderh.*, 1911, page 105.
- HALLERMANN (H.). — Milk allergy in infants. *Med. Journal and records*, 130, pages 147-148, août 1929.
- HILL (L.-W.). — Sensitivity to cow's milk in infantile eczema. *The Journal of Pediatrics*, 12, page 725.
- HUTINEL (V.). — Intolérance pour le lait et anaphylaxie chez les nourrissons. *La Clinique*, 10 avril 1908, page 227.
- *Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance*. Paris, 1927.

- JACQUELIN et RICHET FILS (Ch.). — Reproduction par cuti-réaction trois fois sur sept cas de manifestations d'anaphylaxie générale. *Société de Biologie*, 8 janvier 1921.
- KERLEY (C.-G.). — Allergy to cow's milk. *New-York state j. medical*, 36, pages 1320-1322, septembre 1936.
- KLEINSCHMIDT. — Sur l'anaphylaxie lactée. *Monats. fur Kinderh.*, 4 avril 1913, page 642.
- LANGLE. — L'épreuve de l'hémoclasie digestive chez l'enfant. *Thèse*, Paris, 1920-1921.
- LAROCHE (Guy), RICHET FILS et SAINT-GIRONS. — *L'anaphylaxie alimentaire*. Baillière, éd., 1919.
- LAUZE. — Un cas d'intolérance pour le lait chez un nourrisson et son traitement par l'injection sous-cutanée de lait. *Bulletin Société Pédiatrie de Paris*, 1921.
- LESNÉ (E.). — Anaphylaxie alimentaire, pages 31 à 36, dans *Titres de travaux scientifiques*. Masson, éd., Paris, 1929.
- LESNÉ et DREYFUS. — Sur la réalité de l'anaphylaxie par les voies digestives. Rôle de l'acide chlorhydrique, du suc gastrique et du suc pancréatique. *Société de Biologie*, 28 janvier 1911.
- L'anaphylaxie alimentaire. *Journal médical français*, 15 janvier 1913.
- LEVESQUE (J.). — Régime sans lait du nourrisson au-dessous de six mois. Les farines azotées dans l'alimentation du nourrisson. Soja, aleurone de tournesol. *Le Bulletin médical*, 27 juillet 1935, pages 514 et 517.
- LEVEUF et VIGNES (H.). — Un cas mortel d'anaphylaxie au lait maternel. *Bulletin Société de Pédiatrie de Paris*, mai 1933.

- LIPPARD, SCHLOSS et JOHNSON. — Immune réactions induced in infants by intestinal absorption of un-completely digested cow's milk protein. *Amer. J. Dis. Child.*, 51, pages 562-574, mars 1936.
- LUEBLINER. — Choc anaphylactique grave après injection de lait. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1918, n° 20.
- LUMIÈRE. — *Anaphylaxie*. Doin, éd., Paris, 1932.
- LUST. — A propos des accidents anaphylactiques provoqués par le lait de vache. *Revue Belge de Pédiatrie*, 25 janvier 1913.
- MACEIN (M.). — Vomissements causés par l'intolérance au lait maternel ; guérison par injection du même lait, 2 cas. *Arch. espagnoles de pédiatrie*, 15, pages 729-734, décembre 1931.
- MARFAN. — *Traité de l'allaitement*. Paris, 1930, page 442.
— *Les affections des voies digestives dans la première enfance*, 1930, page 687.
- MARFAN et LEMAIRE. — *Maladies du nourrisson*. Paris, 1930.
- MARQUITO (L.). — Anaphylaxie au lait de vache. Deux cas chez des enfants. *Arch. Latino am. de pédiatrie*, 21, pages 165-171, mars 1927.
- MARTINEZ VARGAS. — Allergie au lait chez les enfants. *Méd. de los niños*, 33, pages 57-60, mars 1932.
- MICHON (G.). — Les injections de lait dans le traitement des affections du premier âge. *Thèse*, Paris, 1925.
- MOURIQUAND. — Les enfants mal alimentés. *L'expansion scientifique française*, 1929.
- MOLL (L.). — *Traitement diététique des troubles digestifs du nourrisson*, 1930, page 177.
- NATTAN-LARRIER et GRIMARD-RICHARD (L.). — Perméabilité du placenta au sérum de lait. Etude expérimentale des relations avec l'anaphylaxie héréditaire au lait. *Comptes rendus Soc. de Biologie*, 110, pages 1242-1245, août 1932.

- NOLF. — Contribution à l'étude de la sécrétion lactée. *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique*, mars 1911.
- PÉHU et BERTOYE. — Sur l'anaphylaxie lactée. *Le lait*, 1921, pages 340 et 391.
- *L'alimentation du nourrisson malade*. Baillière, 1935, page 181.
- PÉHU et WORINGER. — Etude clinique des allergies non infectieuses dans l'enfance. *Rapport au 3^e Congrès International de Pédiatrie*, 1933.
- PENTIMALLI. — Etude sur l'intoxication protéïque. Toxicité du lait et de ses dérivés. *La pédiatria*, juillet 1921.
- PESCI. — *Forme anafilattiche*. Merlo et Parigue, éd., 1916.
- POUGET. — Anaphylaxie lactée familiale (lait maternel). *Journal de médecine et de chirurgie de l'Afrique du Nord*, janvier 1923, page 41.
- RHONHEIMER. — Beitrag zur etiologie der Ueberempfindlichkeit gegen Kuhmilch. *Jahrbuch für Kinderh*, tome 94, pages 128-130.
- RIBADEAU-DUMAS et PRIEUR. — Intolérance pour le lait de vache chez un nourrisson de deux mois. *Société de Pédiatrie de Paris*, 21 février 1922.
- RICHEL PÈRE. — *L'anaphylaxie*. Paris, 1921.
- RICHEL FILS et SAINT-GIRONS. — Anaphylaxie au lait. *Journal médical français*, 22, pages 9-13, janvier 1933.
- SACHS OTTO. — Choc anaphylactique après injection de lait. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1918, page 759.
- SALÈS et VERDIER. — Le diagnostic de l'anaphylaxie du nourrisson au lait de vache. Intradermo et cuti-réactions. Valeur de la transmission de l'anaphylaxie passive au cobaye. *Société de Pédiatrie de Paris*, avril 1923.

- SALGE. — Observations d'intolérance acquise au lait de vache. *Monatschr. für Kinderh.*, 1906, page 213.
- SCHULZ et LARSON. — Anaphylaxis and its relations to some diatheses common to infancy and childhood. *Arch. of pediat.*, New-York, 1919.
- SCHRICKER (Hans). — Contribution à l'étude de l'idiosyncrasie au lait de vache. *Arch. für Kinderh.*, 1920, t. 68.
- STOESSER et HANSON. — Use of elimination diets in allergy of childhood. *Journal Lancet*, pages 452-456, octobre 1939.
- SYDOW (von G.). — Cow's milk idiosyncrasy ; cases. *Acta peditria*, t. 23, pages 383-396, année 1939.
- TALBOT. — Idiosyncrasy to cow's milk, its relation to anaphylaxis. *The Boston medical and surgical journal*, septembre 1916.
- TALLERMAN. — Sensitivity to cow's milk proteins in acute gastro enteritis. *Archives of Dis. Childhood*, pages 183-199, juin 1934.
- TERRIEN. — Intolérance lactée et anaphylaxie. *Journal de Médecine interne*, février 1911, page 31.
- THIERS et CHEVALLIER. — Existence d'antigène partiellement ultrafiltrable dans le liquide de digestion pepsique du lait. *Lyon Médical*, juillet 1936, pages 101-104.
- TURQUETY. — Les injections de lait dans les affections du premier âge. *Concours Médical*, 5 avril 1925.
- VERDIER. — Du diagnostic de l'anaphylaxie au lait de vache chez le nourrisson. *Thèse*, Paris, 1923.
- WEILL (E.). — Intolérance pour les laits chez le nourrisson. *Journal Médical de Lyon*, 20 février 1920, pages 89-98. *Monde Médical*, juin 1921. *Le Lait*, 1922, n°s 6-9-10.
- WEILL-HALLÉ. — L'anaphylaxie lactée. *Le Nourrisson*, mars 1914, page 75.

WERNSTEDT. — Sur la question de l'idiosyncrasie au lait de vache chez le nourrisson. *Monast. für Kinderh.*, 1916, page 345.

WIDAL, ABRAMI et LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Médicale*, 4 mars 1922.

WIELAND. — *Société des Pédiatres Suisses*. Réunion de Lausanne, 26 juin 1925.

WILLEMIN-CLOG. — Les régimes sans lait en diététique infantile. *Revue Française de Pédiatrie*, 1930, page 235.



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



